

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ VE NÖTROPENİK
OLGULARDA İNFEKSİYONLARIN İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYHAN UYGUN

BOLU
2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ VE NÖTROPENİK
OLGULARDA İNFEKSİYONLARIN İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYHAN UYGUN

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET SOY

BOLU
2010

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam ve tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOY'a; Yetişmemde ve tezimin planlanmasında, hazırlanmasında büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Harika ÇELEBİ'ye; uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ülkü DAĞLI'ya, Doç. Dr. Ali TAMER'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KANAT'a, Yrd. Doç. Dr. Gürsel ÖZGÜR'e, Yrd. Doç. Dr. Uğur ÖZENSOY'a, Yrd. Doç. Dr. Oğuz DİKBAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV'a; tezimin her aşamasında ve mikrobiyoloji labaratuvarı açısından yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Oğuz KARABAY'a; asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Fatma UYGUNA'a;

Sonsuz Teşekkür ederim.

Dr. Ayhan UYGUN, Bolu 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2. Hematolojik Maliniteler.....	2
2.1. Akut Lösemiler	2
Etiyoloji:.....	2
2 2.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi.....	3
Klinik	3
Tanı:	4
Tedavi.....	5
2.1.2 Akut Myeloid Lösemi	5
Klinik	6
Tanı	7
Tedavi	7
2.2. Kronik Lösemiler:.....	8
2.2.1.Kronik Lenfoid Lösemi	8
Klinik	9
Tanı	9
Tedavi	9
2.2.2. Kronik Myeloid Lösemi	10
Klinik	10
Tanı	10
Tedavi.....	11

2.3. Plasma Hücresi Bozuklukları.....	11
2.3.1. Multiple Myeloma (MM).....	11
2.4. Myelodisplastik Sendromlar	13
2.5. Lenfomalar	13
2.5.1 Hodgkin Lenfoma	13
Klinik	14
Tedavi.....	15
2.5.2 Hodgkin Dışı Lenfomalar:	15
Klinik Evreleme	16
Tedavi	17
2.6. Hematolojik Malignansilerde Enfeksiyon	
Riskinde Artış Ve Febril Nötropeni	17
2.6.1. Febril Nötropeni Tanımı:	18
2.6.2. Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Değerlendirilmesi.....	18
Nedeni açıklanmayan Ateş (NBA)	21
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon.....	21
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon.....	21
2.6.3. Febril Nötropenik Hastalarda İnfeksiyonlar.....	21
2.6.4. Fungal İnfeksiyonlar	24
2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri	25
2.7.1. Öykü ve Fizik İnceleme	25
2.7.2. Temel Laboratuvar Testleri.....	25
2.7.3. Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler	25
2.7.4. Kateter Kültürleri	26
2.7.5. Sürveyans Kültürleri	26
2.7.6. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları.....	26
2.7.7. Gastrointestinal İnfeksiyonlar	27
2.7.8. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) İnfeksiyonları.....	28
2.8. Febril Nötropenide Tedavi Yaklaşımı	28
2.8.1 Tek ilaçla tedavi (monoterapi)	28
2.8.2. İkili kombinasyon tedavisi	29
2.8.3 Glikopeptidli kombinasyonlar.....	30
2.8.4. Başlangıçta ampirik oral antibakteriyel tedavi.....	30
2.8.5. Tedavi Modifikasyonları.....	31

2.8.6. Antibakteriyel Profilaksi	32
2.8.7. Ampirik Antifungal Tedavi ve Proflaksi	32
2.8.9 Ampirik Antifungal İlacın Seçimi.....	33
2.8.10.Tedavi Süresi.....	34
2.8.11.Antifungal Profilaksi.....	34
2.8.12. Antiviral İlaçların Kullanımı.....	35
3. MATERYAL VE METOD	36
4.BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

DNA:	Deoksiribonükleik asit
ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Myeloid Lösemi
KML:	Kronik Lenfositik Lösemi
KLL:	Kronik Lenfoid Lösemi
ANLL:	Akut Nonlenfoblastik
MGUS:	Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significant
MM:	Multipl Myeloma
MDS:	Myelodisplastik hastalık tablosu
HL:	Hodgkin lenfoma
MF:	Myelofibrosis
HTLV-I:	Human T cell leukemia virus-I
RS:	<i>Reed-Sternberg</i>
NHL:	Non-Hodgkin Lenfoma
HTLV-1:	Adult T-cell Lösemi/Lenfoma
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
MSS:	Merkezi sinir sistemi
KT:	Kemoterapi
ARA-C:	Cytosine Arabynoside-Cytarabine
MTX:	Metotrexate
ARA-C:	Cytosine Arabynoside-Cytarabine
VAD:	Vinkristin Adriamisin ve Deksametazon
ABVD:	Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin
MOPP:	Nitrojen mustard, oncovin, prokarbazin, prednison
6-MP:	6-merkaptopurine
CVP:	Siklofosfamid, vinkristin, prednisolon
CHOP:	Siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon
IDSa:	Infectious Diseases Society of America

WHO: World Health Organization
FAB: French-American-British
IWF: International Working Formulation
REAL: Revised European-American Lymphoma
EORTC- IATG: International Antimicrobial Therapy Group
MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
KİT: Kemik İliği Transplantasyonu
PY: Peririk yayma
LDH: Laktikdehidrogenaz
PAS: Periodic Acid Schiff
TdT: Terminal deoxynucleotidyl transferase
MSS: Merkezi sinir sistemi
CD: Clusters of differentiation
Ig: İmmüoglobulin
Ph: Philadelphia kromozomu
GIS: Gastrointestinal sistem
PNL: Polimorfonükleer lökosit
FNH: Febril Nötropeni Hastaları
FUO: Nedeni açıklanmayan ateş
AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
HSV: *Herpes Simplex Virüs*
EBV: *Epstein-Barr virus*
CMV: *Cytomegalovirüs*
VZV: *Varicella Zoster Virus*
KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*
PPI: Proton pompa inhibitörlerinin
İV: intravenöz
SGOT: Serum Glutamik Oksalasetik Transaminaz
SGPT: Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
BUN: Blood urea nitrogen

YRBT: Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı kesityazar

BOS: Beyin omurilik sıvısı

G-CSF: Granulocyte colony stimulating factors

CLED: Cystine lactose electrolyte deficient agarı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: EORTC-IATG Çalışmalarında bakteriyemi etkenleri.....	23
Şekil 2.2: Febril nütropenik hasta başlangıç ampirik tedavi algoritması.....	32
Şekil 4.1: Olguların Tanıları	39
Şekil 4.2: İzole Edilen Ajanların Dağılımı.....	41

TABLÖLAR

Tablo 2.1: ALL’deki FAB Sınıflaması	4
Tablo 2.2: AML’de FAB (French-American-British) Sınıflaması	6
Tablo 2.3: MASCC skorlaması.....	20
Tablo 2.4: FNH’ da sık karşılaşılan bakteriler	24
Tablo 4.1: Olguların Tanımlayıcı Özellikleri.....	40
Tablo 4.2: Olguların İnfeksiyon Dağılımı.....	40
Tablo 4.3: Tedavi ve Nötropeni Arasındaki İlişki	41
Tablo 4.4: Kùltürlerdeki Üreme Oranları.....	42
Tablo 4.5: Filgrastim Kùllanan Olgularda İnfeksiyon İnfeksiyonların Dağılımı ..	43
Tablo 4.6: Profilaksi Alan Olgularda Mikrobiyolojik Ajanların Dağılımı	43
Tablo 4.7: Ölen ve Yaşayan olgulardaki İnfeksiyon Nedenleri	44

ÖZET

Giriş: Hematolojik ve diğer tüm maligniteli olgularda yoğun kemoterapi sonrası ortaya çıkan febril nötropenik ataklar, bu hasta grubunda mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Enfeksiyonlar en önemli mortalite ve morbite nedenidir. **Hastalar ve Metod:** Bu çalışmada Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak takip edilen ve enfeksiyon saptanan hematolojik maligniteli 35 olgunun 82 enfeksiyon atağı geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Değerlendirilen 35 olgunun %45,7'si erkek, %54,3'ü kadındı. Yaş ortalaması 57,4±16.12 yılı. Olguların %42,90'si akut lösemiler oluştuyordu. Olguların %59,8'i nötropenikti. Nötropenik olguların %51,2'si ise derin nötropeniydi. Ortalama nötropeni süresi 11,4 gün idi. Ortalama derin nötropeni süresi 8,3 idi. Nötropenik olguların % 32,4'sinde febril nötropeni gelişti. Nötropenik olmayan ateşli olguların %86,84'sinde enfeksiyon odağı saptandı. Nötropenik olguların % 10,20'sinde enfeksiyon görülmedi. Olguların % 93, 90'ında klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon nedeni saptanırken, %6.10'sında ise enfeksiyon nedeni saptanmadı. Febril nötropenik olgularda ateş kaynağı araştırıldığında %18,20'sinde nedeni bilinmeyen ateş (NBA), %11,40'ında klinik enfeksiyon, %31,80'inde mikrobiyolojik enfeksiyon, %38.60'ında klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon saptandı. Nötropenik olmayan olgulardaki ateş nedenleri ise; %24,20'si klinik enfeksiyon, %30,30'u mikrobiyolojik enfeksiyon, %45,5'i mikrobiyolojik ve klinik enfeksiyondü. Febril nötropenik ataklarının %83,33'ünde bakteriyemi gösterildi. Ateş nedenleri araştırıldığında, olguların %34,28'sinde bakteriyemi, %31,12'sinde pnomoni, %20,00'sinde üriner sistem enfeksiyon ve %14,28'inde ise kateter enfeksiyon saptandı. Kültürlerde üreme saptanan olguların % 35,18'i antibiyotik profilaksisi alıyordu. Profilaksi almayan olgularda enfeksiyon ajanlarının sıklığı açısından bir farklılık saptanmadı.

Değerlendirilen kültürlerden 34,39'unda bakteri izole edildi. İzole edilen etkenlerin dağılımına bakıldığında %57, 40'nı gram-pozitif, %35,18'ni gram-negatif

ve %7,10''nu ise mantarlar oluşuyordu. En sık izole etkenler; *E. Coli* %29,65'i ve *KNS* (*Coagulase negative staphylococci*) %37,05'i idi.

İnfeksiyon saptanan olguların % 93,90'üne antibiyotik başlandığı görüldü.

Proflaksi alan 5 olguda ise ek antibiyotik kullanılmadığı görüldü. Ortalama antibiyotik kullanım süresi 13,60 gündü. Antibiyotik kullanan olguların, %45,12'si tekli, %40,24'ü ikili ve %8,26'sı ise üçlü antibiyotik kulanıyordu. En sık kullanılan ikili antibiyotik birlektiliğı; meropenem-amikasin idi. Antifungal ajan olarak amfoterisin-B, olguların %9,09'unda, flukonazol ise %24,67'sinde kullanıldığı görüldü.

Olguların %13,41'i infeksiyon nedeniyle kaybedildi. Bunların %45,45'i nötropenikti. Filgrastim (G-CSF) %40 olguda kullanıldı. Filgrastim kullanan olgularda mortalite oranı anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,0001$). Olguların ölüm nedenlerine bakıldığında ilk sırayı pnomoni alıyordu.

Tartışma Sonuç: Çalışmamızda hematolojik maligniteli olgularda, gram-pozitif infeksiyonlar sık olduğı, febril nötropenik olgularda ampirik antibiyotik tedavisinde monotearpinin kombine antibiyotik tedavisi kadar etkin olduğı, infeksiyona bağı mortalitede pnömonlerin önemli olduğı saptandı. G-CSF kullananlarda mortalite azalmakta idi.

Anahtar Kelimeler: Hemotololojik malignite, infeksiyon, febril nötropeni

ABSTRACT

Background and aim: Febrile neutropenic spell which occurs in patients with hematological malignities or other malignancies, is one of the major reasons of mortality. Infections are the most significant reason of mortality and morbidity.

Patients and methods: In this study, 82 infectious spells of 35 cases with hematological malignancies, who were treated in Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Department of Hematology and Internal Medicine between Jan 2004 –Dec 2008, were analyzed retrospectively.

Findings: 45,7 % of 35 patients were male and 54,3 % were female. Mean age was $57,4 \pm 16,12$, 42,9 % cases were established acute leukemia. 59,8 % cases were neutropenic. 32,4 % neutropenic cases developed febrile neutropenia. In 86,84 % non-neutropenic febrile patients an infection source was determined. In 10,20 % neutropenic patients no infection was appointed. Infection etiology was determined as clinically and microbiologically in 93,90 % cases, while 6,10 % was not found.

The etiology of fever was investigated in febrile neutropenic cases; 18,20 % was fever with unknown etiology, 11,40 % was clinical infections, 31,80 % was microbiological infections and 38,60 % was both clinical and microbiological infections. During fever etiology researchs; 34,28 % bacteriemia, 31,12 % pneumonia, 20% urinary tract infections and 14,28 % catheter infections were determined. 35,18 % culture positive patients, was taking antibiotic prophylaxis. No significant difference was confirmed about infection frequency between patients who take and didn't take antibiotic prophylaxis.

Bacteria was isolated in 34,39 % cultures. Dispersion of isolated bacterias was, 57,40 % gram-positive, 35,18 % gram-negative and 7,10 % fungus. The most isolated agents were *E. Coli* and *CNS (coagulase negative staphylococci)*.

Antibiotherapy was applied in 93,90 % infection confirmed patients. 5 patients who took prophylaxis, additional antibiotic therapy was not applied. Average antibiotic occupancy was 13,60 days. Single, dual and ternary antibiotic usage percents were 45,12%, 40,24 % and 8,26 % respectively. 13,41 % patient died because of infections, 45,45 % of which were neutropenic. Filgrastim (G-CSF) was applied in 40 % patients. Mortality ratio of filgrastim taking patients was significantly smaller than others ($p < 0,0001$). The most frequent reason of exitus was pneumonia.

Conclusion: As a result, this study exposes that gram-positive bacteria infections are frequent in hematological malignancies, monotherapy is as effective as combined antibiotherapy in empirical therapy in febrile neutropenia, pneumonia plays an important role in infection-related mortality. Use of G-CSF provides a decrease in mortality.

Keywords: Hematological malignancies, infection, febrile neutropenia

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda kanser tedavisinde yaşanan ilerlemler ve buna paralel olarak kanser hastalarının artarak kimyasal tedavi alıyor olması, konak direnci zayıflamış hasta popülasyonu ve buna bağlı olarak infeksiyonlarda artışı da beraberinde getirmektedir. İnfeksiyonlar özellikle hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir¹⁻⁶.

Hematolojik maligniteli olgularda infeksiyon gelişmesinde kemoterapi veya hastalığın kemik iliği invazyonuna bağlı nötropeni, hipogamaglobulinemi, T-hücre ve B hücre fonksiyon bozukluğu, aspleni ve mukozal bariyerin bozulması gibi pek çok faktör rol oynar^{4,6}.

Nötropenik ve immün sistemi baskılanmış olgularda fungal infeksiyonlar hala en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Akut lösemi olgularında kemoterapiye bağlı nötropeni sonrasında gelişen infeksiyona bağlı mortalite oranı %50-80, lenfomalarda ise %50 civarındadır. İnfeksiyon sıklığı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresiyle yakından ilişkilidir. Kemoterapi alan hastaların %80'den fazlasında nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkmakta ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen olguların %5-10'u kaybedilmektedir^{4,6}.

Hematolojik maligniteli olgularda bakteriyemi nedenleri arasında 1960–1970 yıllarında gram negatif bakteriler ilk sırada yer alırken, 1980 yıllardan sonra gram pozitif bakteriler ön plana geçmiştir^{7,8}.

Nötropenik hasta gurubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı kliniklerin olası infeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternlerinin iyi bilinmesi ampirik tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada hemotolojik maligniteli olgularda infeksiyon ataklarının geriye yönelik olarak irdelenmesi amaçlandı

GENEL BİLGİLER

2.HEMATOLOJİK MALİGNİTELER:

2.1.AKUT LÖSEMİLER

Lösemiler; hemopoietik progenitör (*stemcell*) hücrelerin neoplastik değişimi sonucu farklılaşma, olgunlaşma kusuru göstermeleri ve aşırı çoğalmaları nedeniyle kemik iliği, periferik kan ve diğer dokulara invazyonu ile karakterize hematolojik malignitelerdir^{9,10,11}. Lösemiler, hücre morfolojisine ve gelişim süresine göre sınıflandırılmaktadır. Morfolojik yönden, hastalıktan etkilenen hücre dizisinin tipine göre: (1) Myeloid, (2) Lenfoid ya da gelişim sürecine göre (1) Akut (2) Kronik lösemi olarak sınıflandırılır^{11,12}.

Etyoloji: Lösemiye yol açan neoplastik değişimin mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Ancak löseminin temelde bir DNA lezyonu sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Tek bir faktörden ziyade birkaç faktörün etkileşmesi ile hücrelerin malign karakter kazanması sonucu gerçekleşmektedir. Etiyolojide rol oynayan faktörler; iyonize radyasyon, genetik yatkınlık, kimyasallar, virüsler, fiziksel nedenler ve ilaçlar olarak sıralanmaktadır¹¹.

Japonya'da II. Dünya savaşında atılan atom bombası patlamasından 5-7 yıl sonra myeloid lösemi insidansının arttığı gözlenmiştir. Tedavi amaçlı kullanılan iyonize radyasyonun da akut myeloid lösemi (AML) ve kronik myeloid lösemi (KML) gelişimine yol açtığı ve kronik lenfositler lösemi (KLL) riskini arttırmadığı kabul edilmektedir¹². Tedavi amaçlı kullanılan iyonize radyasyonunda riski düşük olarak tespit edilmiştir. Ancak burada hastanın yaşı, tedavinin dozu ve süresi bunda önemli rol oynamaktadır. Genç yaşta kısa sürede alınan yüksek doz riski daha fazla arttırmaktadır¹¹. Plastik, lastik ve ilaç endüstrisinde çözücü olarak kullanılan benzene maruz kalınması AML sıklığı ile ilişkili bulunmuştur¹³. Sigara, boya, uçucu sıvı, ethylene okside, petrol ürünleri, herbisid ve pestisidlere maruz kalma da AML sıklığı ile ilişkilidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan ilaçlardan alkilliyici ajanlar, topoizomeraz II inhibitörlerinin (epipodoflotoksin türevleri, antrasiklinler) AML riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu vakalarda kromozom 5-7 anomalilerine sık rastlanır. Kromozom 11q23 anomalisi olanlarda kloramfenikol,

fenilbutazon ve daha az sıklıkla klorokin ve metoksifloranın da kemik iliği yetersizliği ile birlikte AML gelişme riski gösterilmiştir¹¹.

Retrovirüslerin hayvanlarda lösemiye neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ender lösemi tipi olan '*erişkinin T hücre lösemi i/ lenfomasi*'nın habis lenfositlerden '*human T cellleukemia virus-I (HTLV-I)*' adlandırılan bir insan retrovirusu izole edilmiştir. Akut lösemililerin kardeşlerinde lösemi sıklığının beklenenden fazla olduğu ve ailelerinde lösemi görülme sıklığı artmaktadır. Down (kromozom 21 trizomisi), Klinefelter (XXY ve varyantları) ve Patau (kromozom 13 trizomisi) gibi bazı sendromlarda artmış AML sıklığı ile ilişkilidir. KLL vakalarında trizomi 12, 14. kromozom anomalilerine sık rastlanmakla birlikte 11. kromozom ile 14. kromozom arasında translokasyonlar görülmektedir¹¹.

Down Sendromunda lösemi insidansı 20 kat artmıştır. Bloom Sendromu, Fankoni Anemisi, Ataxia telanjiektazia ve Kostman Sendromu gibi aşırı kromatin fragilitesi olan kalıtsal hastalıklarda AML ile ilişkilidir¹¹.

Akut lösemiler, çoğalan hücrelerin morfolojik, histokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa ayrılırlar: (1) ALL (2) Akut Nonlenfoblastik (ANLL) veya Akut lösemilerin her iki tipide tedavi edilmezse aylar içerisinde ölümlerle sonuçlanan hastalıklar grubundadır¹¹.

2.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL, olgunlaşmamış lenfositler seriyeye ait malign hücrelerin kemik iliği, bazende periferik kanda aşırı birikimine bağlı bir hastalık tablosudur. En sık 5 yaş altında görülür. Daha sonra sıklık giderek azalmakla birlikte 35 yaşından sonra hafif artış göstermektedir. Erişkinde akut lösemilerin % 20'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (1.4/1.0)¹¹.

Klinik: Yakınmalar genellikle akut başlar. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik ve trombositopeniye bağlı kanamalar vardır. Özellikle çocuklarda kemik ve eklem ağrıları sıktır. Ateşle birlikte eklem ağrıları olduğu durumlarda klinik tablo akut eklem romatizmasıyla karıştırılabilir. Muayenede sternal duyarlılık vardır. Tanı anında en az % 50 vakada ateş vardır (ateşin sebebi infeksiyon veya doğrudan lösemi

olabilir). Lenf bezi büyümeleri ve hepatosplenomegali AML'ye göre daha sık görülür. T-ALL'de mediastinal kitle olabilir. Yüksek ürik asit seviyeleri "ürat nefropatisi"ne yol açabilir. MSS tutulumu tanı anında veya remisyona giren hastalarda relaps olarak karşımıza çıkabilir. MSS hastalığı olanlarda baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme ve papil ödemi olur. Kranial sinirlerden özellikle VI ve VII felçleri olabilir. MSS hastalığı leptomeningeal bir yerleşimdir. Çok nadiren fokal intraserebral kitle lezyonları da görülebilir ve bunlar hemipleji, konvülsiyon gibi yakınmalara yol açarlar. T-ALL, lökosit sayısı çok yüksek olanlarda ve LDH artışı olanlarda MSS hastalığı riski çok yüksektir^{10,11}.

Tanı: Genellikle normositik normokrom, bazen hafif makrositik anemi olabilir. Retikülosit sayısı düşüktür. Lökositoz 3/4 vakada olabilir. 1/4 vakada lökopeni vardır. Nadiren lökosit sayısı normal olabilir. Mutlak nötrofil sayısı hemen daima düşüktür. Trombositopeni vardır. Periferik yaymada (PY)'da blastik hücreler görülür. Kemik iliğinde blastların olup PY'da görülmemesine "**Alösemik Lösemi**" denir. Kemik iliği hipersellülerdir. Blastlar hakimdir ve diğer seriler baskılanmıştır. Hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve LDH yüksekliği vardır (LDH yüksekliği tümör kitlesinin göstergesidir). Erişkin ALL vakalarının % 15-25'inde Philadelphia kromozomu (+)'tir^{10, 11, 12}. FAB sınıflaması tablo2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1:ALL'deki FAB Sınıflaması¹⁶

Akut Lenfoblastik Lösemi Alt Tipleri	Hücre Yapıları
L1	Küçük uniform lenfoblastlardan oluşur. Dar sitoplazmalı olup nukleolus yoktur. Çekirdek kenarları düzenlidir. Çocukluk çağı ALL'lerin çoğunluğu L1'dir.
L2	Erişkin ALL'lerinin $\cong 2/3$ 'ü L2 tipidir. Hücreler L1'e göre daha büyüktür ve hücre büyüklükleri heterojendir. Çekirdek kenarları belirsizdir ve 1-2 tane nukleolus görülebilir. Sitoplazma boldur.
L3	Görülme sıklığı % 1-3'tür. Hücreler homojen olarak büyüktür. Çekirdek düzgün kenarlıdır. Belirgin nukleolus (1-2 adet) izlenir. Çok koyu boyanan bazofilik, bol bir sitoplazma görülür. L3, Burkitt lenformasının lösemik şekli olarak kabul edilir.

ALL'li olguların yaklaşık yarısının hücrelerinde Periodic Acid Schiff (PAS) boyası ile reaksiyona giren glikojen inklüzyonları vardır. ALL'li vakaların % 95 lösemik lenfoblastların nükleusları "Terminal deoxynucleotidyl transferase" (TdT) adı verilen bir nükleer enzim (DNA polimerazı) içerirler. Ama L3, TdT (-)' tir. Lösemik hücrelerin yüzeylerindeki işaretlere göre sınıflandırılabilir. Bu "*Flow cytometer*" denen bir aletle ve spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak tesbit edilir¹¹.

Tedavi: Remisyon indüksiyon tedavisi genellikle prednisolon, vinkristin, doksoorubisin (adriamisin), siklofosfomid, metotreksat ve L-asparaginaz kombinasyonlarını içerir^{11, 14}. Kür sonunda kemik iliğinde blastların % 5'ten az olması, çevre kanda lösemi hücrelerinin kaybolması, sitopenilerin düzelmesi ve MSS veya ekstrapredüller lösemik infiltrasyona bağlı fizik bulguların kaybolması durumu "remisyon" olarak kabul edilir. Konsolidasyon tedavisinde, remisyon indüksiyonda kullanılan ilaçlar veya farklı protokoller uygulanır¹².

MSS Profilaksisi: MSS profilaksisi yapılmazsa relaps sık olur. Zira standart indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar bu dozlarıyla kan-beyin bariyerini geçemezler. Bu nedenle standart indüksiyon tedavisine mutlaka MSS profilaksisi tedavisi eklenir. Bu amaçla intratekal metotreksat (MTX) ve kranial ışın tedavisi uygulanır. ALL'de remisyon elde edildikten sonra tedaviye devam edilmezse nüks görülür. Bu nedenle idame tedavisi verilmektedir. MTX ve 6-merkaptopurine (6-MP), steroid gibi ilaçları ile yapılır. İdame tedavisi genellikle 2-3 yıl verilir. Allojeneik kemik iliği nakli, yüksek riskli ve uygun vericisi olan olgularda uygulanmaktadır¹¹.

2.1.2 Akut Myeloid Lösemi

AML, olgunlaşmamış tek bir myeloid hücrenin malign değişime uğraması ve çoğalarak gittikçe büyüyen bir kopyalama oluşturması sonucu gelişir. Bu hücrelerin temel karakteristik özelliği farklılaşma yeteneğini kaybetmiş olmalarıdır. Bu hücreler öncelikle kemik iliğinde çoğalırlar sonra çevre kana geçer ve diğer dokuları infiltre eder¹¹.

AML sıklığı yıllık 100000 'de 2,3 olarak belirlenmiştir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (4.4/3.0) olmakla birlikte yaşla sıklığı artmıştır. Altmışbeş yaş altındakilerde 1.7/100000 iken, 65 yaş üstü kişilerde ise 16,2 /100000 'dür¹¹.

Günümüzde morfolojik ölçütlere dayanan sınıflama sistemi olan FAB (French-American-British) kullanılmaktadır (Tablo2.2). Ancak immüfenotipleme, elektron mikroskopu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermeyen bir sınıflamadır. FAB sınıflamasına göre akut myeloid lösemiler sekiz alt grupta incelenir^{12, 15, 16}.

Tablo 2.2: AML'de FAB (French-American-British) Sınıflaması

<i>Akut myeloid löseminin morfolojik alt-tipleri</i>	<i>Sıklık(%)</i>
M0: Minimal farklılaşmış akut myeloblastik lösemi	3
M1: Olgunlaşma göstermeyen akut myeloblastik lösemi	15-20
M2: Olgunlaşma gösteren akut myeloblastik lösemi	25-30
M3: Akut promyelositik lösemi	5-10
M4: Akut myelomonositik lösemi	20-30
M5: Akut monositik lösemi	2-9
M6: Eritrolösemi (DiGuglielmo sendromu)	3-5
M7: Akut megakaryositik lösemi	3-12

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik önemi olması nedeni ile yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Sağlık Örgütü tarafından (World Health Organization, WHO) akut lösemiler de dâhil olmak üzere hemopoietik ve lenfoid neoplazmaları içeren yeni bir sınıflama yapılmıştır. WHO sınıflamasında; morfoloji, immüfenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınmış, akut lösemi tanısı için blastik hücre sayısı %30'dan %20'ye indirilmiş ve nadir lösemi tipleri de dahil edilmiştir^{16,17, 18}.

Klinik: AML'de kilo kaybı, halsizlik, solukluk, ateş, kanama gibi yakınmalar görülür. Anemi, lökositoz/lökopeni, trombositopeni gibi bulgular ani başlangıçlıdır veya giderek artan şekilde sinsi bir seyirle gelişir. Bazen de lösemik hücrelerin kemik iliği dışındaki dokulara işgal etmesine bağlı yakınmalar görülür. Tanı esnasında vakaların % 50'sinde kanama vardır. En sık kanama bölgesi cilttir. MSS kanamaları olabilir. Hafif-orta derecede karaciğer ve dalak büyümesi tespit edilebilir. Bazı AML tiplerinde yanak mukozası ve dişetlerinde ağırlı hiperplazi,

rektum ve vaginada ülseratif lezyonlar görülebilir. Kemik ağrıları, nonspesifik cilt lezyonları, perianal, peridental ve sistemik infeksiyonlar görülebilir. Akut lösemilerin seyrinde cilt altı, kemik, orbita, meme veya testiste veya vücudun herhangi bir organ ya da dokusunda infiltrasyon görülebilir^{11,16,17}.

Tanı: Lökosit sayısı 100.000-1.000.000 arasında değişir. Lökosit sayısı daha nadir olarak azalmış veya normal sayılarda olabilir. Trombositler azalmıştır ve anemi vardır. Sitoplazmada *Auer* cisimciklerinin görülmesi AML için patognomiktir ama her vakada görülmemektedir¹¹.

Hipersellüler ve artmış blast sayısı ile karakterize bir kemik iliği vardır. Nadiren hiposellüler kemik iliği olabilir. Peroksidaz ve Sudan Black hücrelerin myeloid kökenli olduklarını gösterir. Non-Spesifik Esteraz monosit işareti olarak kullanılır. Hemen hemen bütün AML blastlarında CD13 ve/veya CD33 (+)'tir^{9,16}.

Tedavi:

Remisyon İndüksiyonu: Lösemik hücelere karşı verilen hücum tedavisine denir. AML tedavisinde en sık iki ilaçlı “ 7+3 tedavisi” uygulanır. ARA-C (=Cytosine Arabynoside=Cytarabine) =7 gün. Antrasiklin türü bir ilaç (Daunubicin veya İdarubicine veya Mityoxantrone)= 3 gün. 7+3 tedavisiyle 60 yaş altı grupta “tam remisyon oranı” düşüktür. Remisyon indüksiyonu tedavisi ile tümöral hücreleri azaltılmakta ancak geri kalan tümöral hücrelerin tamamamen ortadan kaldırılması için ilave tedavilere gerek vardır. İşte bu postremisyon tedavileri yapılmazsa remisyon kısa sürmekte ve relaps gelişmektedir^{11,12}.

Konsolidasyon Tedavisi: İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği blast sayısı % 5'in altına düşen hastalarda hala rezidü lösemik hücre kaldığı için konsolidasyon tedavileri gereklidir. Burada indüksiyonda verilen ilaçlar; 2 -3 kür daha verilir. Fakat ARA-C dozu daha yüksektir.

İdame Tedavisi: AML'de idame tedavisinin faydasının olmadığı gösterilmiştir^{10,11,16}.

MSS Tutulumu: MSS tutulumu M4 ve M5 gruplarında sık görülür. AML'de MSS tutulumu sık olmadığı için MSS proflaksisi rutin uygulanmaz.

Kemik İliği Transplantasyonu (KİT): Kötü prognostik özelliklere sahip ve uygun vericisi olan olgular ilk remisyon sonrası nakil yapılmalıdır.

AML tedavisi sırasında destekleyici tedavi çok önemlidir. Kan ve trombosit süspansiyonlarının verilmesi gereklidir. Tümör lizis sendromu özellikle hiperlökositozlu vakalarda ve sıklıkla remisyon indüksiyon kemoterapisi sırasında ortaya çıkar. Dikkatle tedavi edilmeli, bilhassa ortaya çıkmadan tedbir alınmalıdır. Ürik asid oluşumunu engellemek için allopürinol verilir. İntravenöz ya da oral hidrasyon tümör hücrelerinin yıkım ürünlerinin zararlı etkilerinin azaltılmasını sağlar. Enfeksiyon akut löseminin özelliklede AML'in indüksiyon kemoterapisi evresinde oldukça sık rastlanan önemli bir komplikasyondur. Granülositopenik bir hastada gözlenen ateş ya da başka bir enfeksiyon belirtisi hızla değerlendirilip tedavi edilmelidir. Bu nedenle antibiyotiklerle ampirik tedaviye hemen başlanılmalıdır ^{10, 15,18}.

2.2. KRONİK LÖSEMİLER

Kronik lösemiler, baskın hücrelerin daha olgun lökositlerden oluştuğu hematolojik malignitelerdir. Başlıca iki gruptan oluşur: (1) Kronik lenfositik lösemi: KLL (2) Kronik myeloid (granülositik) lösemi: KML.

2.2.1.Kronik Lenfoid Lösemi

Küçük olgun görünümlü, yavaş çoğalan uzun ömürlü lenfositlerin monoklonal neoplastik bir hastalığıdır. Periferik kanda mutlak lenfosit miktarında artış, kemik iliğinde lenfosit infiltrasyonu, başta lenf düğümleri ve dalak olmak üzere lenfoid organlarda büyüme ve çeşitli immünolojik bozukluklarla kendini gösterir. ^{19,20} Tüm lösemilerin (akut, kronik) %25- 30'unu oluşturmaktadır. Tanı sırasında ortalama yaş 55'tir. 30 yaş altında seyrek. Erkeklerde, kadınlara göre 2-2,5 kat daha sık görülmektedir^{19,20, 26}.

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda kimyasal, radyasyon, diyet, virüs enfeksiyonu ve otoimmün hastalıkların KLL gelişmesinde önemli bir risk olduğu, kesin olarak gösterilememiştir ^{21, 22}.

KLL, % 98'i B lenfosit kökenli, % 2'si ise T lenfosit kökenlidir. KLL' de B lenfositlerin malin değişime uğramış ve klonal artış göstermişlerdir. Olgun görünümüne karşın immatür B hücresi aşamasında kalmışlar ve matürasyonlarını

tamamlayamamışlardır. B-KLL’de B lenfositleri B lenfosit yüzey göstergeleri olan CD 19, CD 20 ve CD 21 yanında matür T lenfositleri işaretli olan CD 5 antijeni de (% 95 oranında) taşımaktadır²³.

KLL uzun dönemde daha malign başka bir forma dönüşebilir, bu dönüşüme “*Richter Sendromu*” denir. Richter Sendromunda, KLL “Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma”ya dönüşmüştür. *Richter* Sendromunda prognoz tedaviye rağmen kötüdür^{10, 11, 24}.

Klinik: KLL’de başlangıç oldukça sinsidir. Tanı çoğunlukla tesadüfen herhangi bir nedenle yapılan muayene veya kan sayımı sırasında konur. Hastayı hekime götüren şikâyetler lenf bezlerinde büyüme ile aneminin neden olduğu halsizlik, solukluk, nefes darlığı ve çarpıntı gibi belirtilerdir. İleri evre KLL vakaları metabolizma artmasına bağlı yakınmalar, trombositopeniye bağlı kanamalar ve sık tekrarlayan infeksiyonlarla kendini belli edebilir. Fizik muayenede ağrısız, hareketli ve orta sertlikte büyümüş LAP’ler, vakaların çoğunluğunda splenomegali bazen de hafif ya da orta derecede hepatomegali bulunur.

Tanı: Periferik kanda lenfosit sayısında artma $\geq 5.000/\text{mm}^3$. Kemik iliğinde lenfositler $>\% 30$ olmalıdır. Periferik kanda atipik lenfosit oranı $\% 10$ ’u geçmez. Lökositoz sayısı yüksek olup, genellikle $15.000-200.000/\text{mm}^3$ arasındadır. Anemi ve trombositopeninin sebepleri kemik iliği tutulumu, hipersplenizm ve immünolojik mekanizmalar olabilir. Otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni gelişebilir. Hipogamaglobülinemi çoğu vakada gelişebilir ve infeksiyonun en sık sebebidir. İlk azalan IgM seviyesidir, bunu IgA ve IgG izler. Hastalık ilerledikçe infeksiyon görülme ihtimali artar. Kapsüllü bakterilerle olan infeksiyonlar fazladır. En sık pnömoniler görülür^{10, 11, 24, 25}.

Tedavi: KLL’de tedavi septomları azaltmakta, ancak yaşam süresini uzatmakta pek etkili değildir. Bu nedenle KLL’de tedavinin amacı hastalığın yaratmış olduğu komplikasyonları ortadan kaldırarak, hastaların rahat ve aktif yaşam sürmelerini sağlamaktır. Tedavi endikasyonları: Bası yakınmaları veren ya da şekil bozukluğu yapan adenopati progresif, semptomatik splenomegali ve/veya hepatomegali, belirgin stiponiler (anemi, trombositopeni ve/veya gronülositopeni), sebat eden veya ilerleyen sistemik yakınmalar (açıklanamayan ateş, kilo kaybı), otoimmün komplikasyonlar (hemolitik anemi, trombositopeni) ve tekrarlayan infeksiyonlar sayılmaktadır¹¹. Tedavide; kloranbusil, siklofosamid,

vinkristin, steroidler, pürin analogları ve rituximab gibi ilaçlar kullanılmaktadır^{10, 11, 26}.

2.2.2. Kronik Myeloid Lösemi

Kendini ilikte aşırı myeloid hiperplazi, çevre kanında çeşitli olgunlaşma basamaklarındaki miyelositer seri hücrelerinin artışıyla gösterir. Akut lösemidekinin aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneğini kaybetmemişlerdir. Her yaşta ortaya çıkabilirse de sıklıkla 40-60 yaş arası görülür. Yirmi yaşın altında nadirdir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür.^{1, 14, 24} Vakaların % 95'inde lösemi hücrelerinde spesifik bir kromozom anomalisi vardır. *Philadelphia kromozomu* (Ph'), 9. ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyon "*t (9;22)*" sonucu oluşmaktadır. 9. kromozom üzerindeki "*abl*" proto-onkojeni içeren kısmı koparak, 22. kromozomdaki "*bcr*" proto-onkojeni ile birleşir ve "*abl-bcr füzyon geni*" oluşur. Trozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bir yandan hücre siklusuna etki yaparak lösemik klonu çoğalma önceliği kazandırırken bir yandan da hücrelerdeki çeşitli büyüme faktörü reseptörlerini düzenler ve apoptozisi inhibe eder. Ph' kromozomu pluripotent stem hücrede gelişir. Bu anormal Ph' kromozomlu pluripotent kök hücre zamanla artarak kemik iliğine hakim olur^{10,11, 24, 25}.

Klinik: KML'de klinik bulgular aşırı çoğalmış granülosit kitlesi, hipermetabolizma veya trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Başlangıç genellikle sessizdir. Hastalık çoğunlukla tesadüfi olarak rutin incelemeler esnasında veya bir başka sebeple yapılan incelemeler esnasında ortaya çıkar. Hastalık doğal seyir olarak 2 veya 3 evre izler. Bunlar akut faz (Blastik Faz), akselere faz ve kronik faz olarak sayılabilir. Semptomatik vakalarda başlıca şikâyetler; anemi sebebiyle olan yorgunluk, egzersiz toleransında azalma ve splenomegaliye bağlı erken doyma hissi, karında dolgunluk ve karın ağrısıdır. Bazı hastalarda metabolizma artışına bağlı kilo kaybı, terleme ve ısıya dayanıksızlık olabilir. Hiperürisemiye bağlı gut artriti gelişebilir. Lökositozun çok yüksek olduğu vakalarda tinnitus, stupor veya priapizm gözlenbilir. Trombositoya bağlı splenik infarktüs ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak da kanama diyatezi olabilir. Splenomegali vakaların % 90'ından fazlasında vardır.

Tanı: Lökositoz genellikle 100.000/mm³'ün üzerindedir (15.000-500.000). Formülde hücrelerin büyük çoğunluğunu nötrofil, çomak, metamiyelosit, miyelositler oluşturur. Promiyelosit ve blastların oranı % 10' u aşmaz. Bu tabloya “kemik iliği gibi perifer” ismi verilir. Hastalığın akut fazında kemik iliği blastik hücrelerle infiltredir. Periferde blastların sayısı artar. Hastalarda bazofili ve eosinofili görülür. Anemi mevcuttur. Hemogloblin genellikle 10-11 g/dl civarındır. Kronik dönemde trombositoz görülür. Serum LDH seviyesinde artma vardır. Serum ürik asit seviyesinde artma vardır. Philadelphia Kromozomu % 95 olguda (+)' tir. Kemik İliği hipersellülerdir ve myelositer seri egemenliği vardır. Myelositer seri yanında megakaryositer serideki artışta dikkati çeker^{11, 23, 24}.

Tedavi: KML'nin tedavisinde eskiden busulfan, hidroksiüre, interferon-alfa, ARA-C kullanılırken güncel tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, dasatinip ve nilotinip kullanılmaktadır^{10, 12}.

2.3. PLASMA HÜCRESİ BOZUKLUKLARI

Plazma hücresi bozuklukları, B lenfosit ve plazma hücresi ile ilgili hastalıkları kapsar. Antikor yapımında rol alan bu hücrelerin kontrol dışı çoğalması yanı sıra, çoğalan bu hücrelerin ürettiği yapısal olarak homojen monoklonal bir gamaglobülin (*M proteini* = *M komponenti* = *Paraprotein*) varlığı ve artışı söz konusudur. Paraprotein (M protein) idrarda da saptanabilir ve bu ilk tanımlayanın adı ile “*Bence Jones Proteini*” olarak adlandırılır. Plazma hücresi bozuklukları; Multipl myeloma, Waldenström makroglobülinemi, ağır zincir hastalıkları, amiloidoz ve anlamı belirsiz monoklonal gammopati (MGUS=*Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significant*) sayılmaktadır^{11, 24}.

2.3.1. Multiple Myeloma (MM)

Kemik iliğinde klonal artış gösteren malign plazma hücreleri, serum ve/veya idrarda monoklonal gamopati ve yaygın osteolitik kemik lezyonları ile karakterizedir. MM, esas olarak ileri yaş hastalığıdır. Tanı anında, ortalama görülme yaşı 60-70'dir^{11, 24, 27}. Hastalık 40 yaş altında oldukça nadir olup bütün hematolojik habis hastalıkların %10'nu oluşturur. Paraproteinlerin görülme sıklığı genel

popülasyonda %0,2-0,9 dir. Bu, yaş ilerledikçe artmakta ve seksenli yaşlarda %11,7'ye erişmektedir. Erkeklerde, kadınlara göre hafifçe daha fazladır^{11, 26-28}.

Plazma hücrelerinin çoğalmasını indükleyen IL-6'dır. Plazma hücre kitlesi üzerinde büyüme faktörü olarak etki yapar ve osteoklastları aktive ederek osteolitik lezyonlara yol açar. Kemik yıkımı artışı yanında, kemik yapımında azalmada kemik lezyonlarının oluşumunda rol oynar^{11, 27}.

Genel olarak MM'da klinik belirtiler ortaya çıkmasından önce değişik süre devam edebilen bir asemptomatik dönem bulunur. Bu dönem esnasında hastada monoklonal gamopati veya açıklanamayan proteinüri bulunabilir. Daha sonra klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Kemik ağrısı en sık rastlanılan belirtidir. Ağrı, en çok sırt, bel ve kostalarda görülür. Vertebrada çökmeler ile spinal kord basısı ortaya çıkabilir. Patolojik kırıklar en sık vertebra ve omurgalarda görülür. Kemik lezyonları litik özellik gösterir^{28,29}.

MM'da infeksiyonlar siktir. En sık solunum sistemi ve üriner sistem infeksiyonları görülür. Aşırı üretilen ve böbrekten atılan hafif zincirler böbrek tübülüsleri için doğrudan toksik etkiyle sahiptir ve tübüler hasara neden olur. Nötropeni ve trombositopeni ancak hastalığın son döneminde görülmektedir. MM'da hemostaz bozukluklarının görülesi de paraproteinemi ile ilişkilidir. Hiperviskozite sendromunun görülmesi M proteininin fizikokimyasal özellikleri ile ilgilidir. Kriyoglobülin yapısında gamopati olduğunda dolaşım bozukluğu ve Raynaud fenomenine yol açar¹¹.

MM'da 30 yılı aşkın süredir uygulanan standart birinci basamak kemoterapi protokolü mulfalan ve prednizolon kombinasyonudur. Daha sonraları vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) oluşan kombine tedavi protokolü kullanılmıştır. Günümüzde ise MM tedavisinde deksametazonla birlikte talidomid, leninomid ve bortelomib kullanılmaya başlanmıştır ve yanıt oranları daha iyidir^{11, 26-28}.

2.4. MYELODİPLASTİK SENDROMLAR

Prelösemik sendromlar, oligoblastik lösemi 'smoldering' lösemi ve dismyelopoetik sendromlar olarak adlandırılmaktadır. Myelodisplastik sendrom (MDS) hemapoetik kök hücrenin, edinsel klonal hastalığı olmakla birlikte akut lösemiye dönüşebilen kemik iliği hastalığıdır. MDS'da kemik iliği hipersellüler ya da

normosellülerdir. İnefektif hematopoezis nedeniyle hastalar pansitopeniktir. Her yaşta görülebilmekle beraber medyan yaş 7 ve 8. dekat arasındadır¹¹.

2.5 LENFOMALAR

Habis lenfomalar lenforetiküler sistemin habis tümörleri olup Hodgkin Lenfoması ve Hodgkin-dışı lenfomalar diye ikiye ayrılır.

2.5.1 Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığı olarak da adlandırılır. B lenfositlerinden köken alır. Lenf nodlarının ilerleyici bir şekilde büyümesi ve büyümenin komşu lenf nodlarına sıçraması ile karakterizedir. İnsidansı 1-10/100.000'dir²⁹.

Hodgkin lenfomalı hastalar coğrafi ve etnik olarak değişen bimodal yaş dağılımına sahiptir. Endüstrileşmiş ülkelerde 15-35 yaş arası ve 50 li yaşlarda olmak üzere iki yaş grubunda pik yaptığı gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelere ise en fazla görüldüğü yaş erişkinlik çağından öncedir. Epidemiyolojik çalışmalar HL'nin 3 ayrı formunu göstermiştir. Ondört yaş ve altındaki çocukluk formu, 15-34 yaş arası genç erişkin formu ve 55-74 yaş arası erişkin formu. Her cinsiyette yaklaşık eşit sıklıkta görülmekle birlikte, 10- 40 yaş arasındaki hasta gurubunda kadınlarda daha sık görülmektedir³⁰.

Etiyoloji: Tam olarak bilinmemektedir. Ancak, infeksiyon, genetik ve otoimmün rol aldığı düşünülmektedir. Tek bir malign hücrenin klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı teorisi de günümüzde geçerliliğini korumaktadır. EBV ile ilişkilidir ancak sebebi bilinmemektedir²⁹.

Hodgkin hastalığı diğer lenfomalardan, histolojik görünümün karışık oluşu ve karakteristik çok çekirdekli *Reed-Sternberg* dev hücrelerinin bulunuşu ile ayrılır.¹¹

Hodgkin lenfomanın Rye sınıflamasına göre 4 histopatolojik subtipi bulunmaktadır: 1: Lenfositten zengin; 2: Nodüler sklerozan; 3: Mixt sellüler; 4: Lenfositten yoksun tip. Hodgkin hastalığının 1999 yılında WHO klasifikasyonuna göre yeniden sınıflandırılmıştır: 1. Nodüler lenfositten zengin tip; 2: Klasik Hodgkin Lenfoma; (Nodüler sklerozan grade 1 ve 2, Miks hücreli, Lenfositden zengin, Lenfositden yoksun) şeklinde sınıflandırılmıştır³¹.

Klinik: Hodgkin lenfoma, lenf nodlarında hastalığın son dönemine kadar sıçrayıcı tarzda yayılım gösterir. Ann Arbor evreleme sistemi günümüze 1971 yılından uyarlanmıştır..Hodgkin lenfoma aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A, asemptomatik hastalığı belirtir. Alt evre B, B yakınmalarını içerir ve bunlar üç ardışık gün boyunca süren 38 C' yi aşan aksiller ateş, gece terlemesi ve son 6 ay olan %10 kadar olan kilo kaybından oluşur^{11,32}.

Temel semptom ağrısız lenf bezi büyümesidir. Hastalık genellikle diafragma üstü bir bölgede ve sıklıkla sol servikal bölgede başlar. Hodgkin hastalığında bir lenf bölgesinden diğer lenf bezlerine yayılım genellikle komşuluk yoluyla olur. Lenf bezleri birbirlerine ve çevre dokuya yapışıklık göstermezler. Pakeler oluşturabilirler. Orta sertlikte, lastik kıvamındadır. Hastalar lenf bezlerinin zaman zaman zaman büyüyüp-küçüldüklerini farkedebilirler Bazı hastalarda alkol alımı sonrası lenf bezlerinde ağrı tanımlanmıştır^{11,31,32}.

Büyüyen lenf bezleri bazı bası belirtilerine de sebep olabilir. Başlangıçta hastaların açıklanamayan ateş olabilir. Ateş diüurnal bir gidiş gösterir. Yani gün içinde değişiklikler gösterir. Öğleden sonra ve akşamları yükselir. Ayrıca hastalarda 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemlerin birbiri izlediği “*Pel-Ebstein*” tipi ateş olabilir. Pel-Ebstein ateşinde 1-2 hafta süren ateşli dönemler ve bunu izleyen 1-2 haftalık ateşsiz dönemler vardır. Kemik iliği tutulumu en sık lenfositten fakir tipte görülür. Kemik iliği tutulumu diffüz ya da fokal paternde olabilir. Fokal olabilme ihtimali sebebiyle kemik iliği aspirasyonu yeterli olmaz, mutlaka kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Kemik iliği tutulumu saptanması hastanın Evre IV olduğu anlamına gelir. Kemik tutulumu tek veya multipl olabilir. Ağrı oluşturur ama fraktür nadiren meydana gelir. Hastalarda intraabdominal organlar içinde en sık olarak dalak tutulumu görülür¹¹.

Hodgkin hastalarında hücrel immünite bozulmuştur. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunda bozukluk vardır. CD4/CD8 oranı normalde 2/1 iken bu ters dönmüştür. Humoral immünite ise genellikle sağlamdır ama tedavi sonrası onda da bozulmalar görülebilir. Enfeksiyonlar özellikle ilerlemiş vakalarda sık görülür. *Herpes Simplex*, *Varicella Zoster*, *CMV*, *EBV* enfeksiyonlarına yatkınlık söz konusudur. *Pnömosistis Carinii* enfeksiyonu da sık görülür^{11,32,33}.

Hastalarda erken dönemlerde kan sayımları ve formülleri normaldir. İleri dönemlerde anemi sıktır. Yine ileri evrelerde lökositoz görülür. Kemik iliği tutulumu

gösteren hastalarda lökomoid reaksiyon görülebilir. Vakaların bir kısmında lenfopeni görülebilir. Eozinofili ve monositoz saptanır. Trombosit sayısı genellikle normaldir. İleri evrelerde trombositopeni gelişebilir. Kemik iliği tutulumu yoksa kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önemli patolojik bulgu göstermez. Sedimentasyon artışı görülebilir. LDH artışı olabilir. Kemik lezyonları veya karaciğer tutulumu sonucu alkalen fosfataz artışı görülebilir^{11, 31, 33}.

Tedavi: Küratif ışın tedavisi sıklıkla erken evre I-II deki vakalarda yapılır. Palyatif ışın tedavisi hastalığın ileri evrelerinde hayati organlara olan basıyı ortadan kaldırmak için uygulanır. Kemoterapi; ileri evrelerde yapılması gereken temel tedavidir. MOPP (nitrojen mustard, oncovin, prokarbazin, prednison) ve ABVD (Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin) en sık uygulanan protokollerdir. MOPP tedavisinin en önemli yan etkisi sterilitedir. MOPP'taki prokarbazinin yüksek lökomojenik riski vardır. Sekonder lösemi risk artar. ABVD protokolündeki adriamisinin kardioksisitesi bu protokolün önemli bir dezavantajını oluşturmaktadır. Yine bu protokoldeki bleomisinin akciğerlerde fibrozis yapıcı etkisi vardır ve ateşe yol açabilmektedir. Otolog kök hücre nakli nüks eden olgularda kullanılan bir tedavi seçeneğidir^{11, 35}.

2.5.2 Hodgkin Dışı Lenfomalar

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL), hematolojik tümörler arasında klinik, davranış, morfoloji, hücre kökeni, etiyoloji ve patogenezi yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Son yıllara (1960'dan sonra) NHL insidansı artmaktadır. NHL erkeklerde biraz daha sıktır. Tüm yaşlarda görülebilir¹¹.

Viruslar: Epstein-Barr Virüsü, "*Afrika Tipi Endemik Burkitt lenfoması*"na ve HTLV-1'in "*Adult T-cell Lösemi/Lenfoması*"na yolaçtığı gösterilmiştir. Burkitt lenfomalarında "t (8;14) vardır. İmmünite; immün sistemi baskılanmış kişilerde NHL gelişim sıktır. AIDS, transplant hastalarında immün sistemin ilaçlarla baskılanması esnasında, bazı oto-immün hastalıkların seyrinde (Sjögren Sendromu, Romatoid Artrit, Hashimoto Tiroiditi, SLE vs.), konjenital immün yetmezliklerde (Ataxia-Telenjiyektazi, Selektif IgA yetmezliği, Wiskot-Aldrich Sendromu vs) NHL artışa neden olmaktadır. Barsaktaki sık ve kronik infeksiyonların intestinal tip NHL'ya sebep olabildiği belirtilmektedir^{11, 31}.

Hodgkin hastalığı gibi esas olarak lenf bezi hastalığıdır. Fakat NHL'da ektranodal başlangıç daha sıktır. Orofaringeal yapıların tutulumu (*Waldeyer halkası*) ve kemik iliği tutulumu NHL'da sıktır. NHL herhangi bir lenf bezi bölgesinden başlayabilir. NHL'in çoğunluğu B hücre kökenlidir. Mediastinal tutulum NHL'da daha azadır. NHL'da yayılım sentrifugaldır.

NHL'da hastalığın temel semptomu lenf bezlerinin lokal veya yaygın, ağrısız büyümesidir. NHL büyük kısmı periferik, ağrısız lenfadenopati şikayeti ile müracaat ederler. En sık servikal lenf bezleri tutulur. Bunları aksiller ve inguinal adenopatiler izler. Ekstra nodal tutulum ilk başvuruda % 20'dir. NHL'da gastrointestinal sistem (GİS) tutulumuna bağlı karın ağrıları, abdominal kitle, diyare, GİS kanaması ve intestinal obstrüksiyon gibi yakınmalar oluşturur. Bazen hastalık sadece GİS'te ortaya çıkabilir (primer GİS lenfoması). Karaciğer ve dalakta infiltrasyon olabilir. Kemik iliği tutulumu sık bir bulgudur. *Mukoides Fungoides* ve adult T-hücre lösemi/lenfoması gibi temel olarak cilt tutulumu yapan lenfomalar dışındaki lenfomalarda da cilt tutulumu görülebilir. Baş-boyun bölgesinde daha sık olmak üzere kırmızı-mor nodüller görülebilir^{11,34}.

NHL, prognoz veya hücre kökeni açısından farklı türlere ayırabilen, tedaviye yön verebilen değişik patolojik sınıflamalar yapılmıştır. İlk defa 1966 yılında Rappaport tarafından modifiye edilen sınıflama kabul görmüş ve son yıllara kadar en çok kullanılan sınıflama olmuştur. 1982 yılında uluslararası bir çalışma grubu tarafından bütün sınıflamalar gözden geçirilerek klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağı araştırılmış ve sonuçta International Working Formulation (IWF) sınıflaması yapılmıştır. Klinik uygulamaya yönelik bu sınıflamada lenfomalar, klinik seyir ve prognostik özelliklerine göre düşük dereceli (low grade), orta dereceli (intermediate grade) ve yüksek dereceli (high grade) olmak üzere üç gruba ayrılırlar^{11,31}.

Hematopatologlar tarafından 1994 yılında yapılan ve yüksek oranda kabul gören Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından REAL (Revised European-American Lenfoma) sınıflaması morfolojiye dayanmaktadır. Bu sınıflandırmada ektranodal lenfomalara yer verilmiştir. Son olarak REAL sınıflandırılması üzerine WHO modifikasyonu yapılarak yeni bir sınıflandırılma ortaya konmuştur^{11,31}.

Anemi genellikle uygulanan tedavinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bazı vakalarda Coombs pozitif anemi oluşabilir. Trombositopeni de çoğunlukla

tedavinin bir komplikasyonu olarak oluşur. Lökosit sayısı genelde normaldir. LDH ve β -2 mikroglobülin yüksek olabilir ve prognozun kötü olduğunu işaret eder. Özellikle büyük tümör kitlesi olanlarda ürik asit yüksekliği görülür. Nadir bir istenmeyen durum olarak hiperkalsemi saptanabilir. Serum proteinlerinde poliklonal artış sıktır. Bazen hipogamaglobülinemi oluşur. Kromozom anomalileri görülebilir^{11,32}.

Klinik Evreleme: Hodgkin hastalığında kullanılan Ann-Arbor evreleme sistemi burada da kullanılır. Ama NHL'da prognoza ilişkin yorumu daha az belirgindir. Evrelemede tomografi ve kemik iliği biyopsisi yapılmaktadır.

Tedavi NHL'da tedavi ilkeleri Hodgkin lenfomadaki gibidir. Hastalık lokalize ise radyoterapi, yaygın ise kemoterapi uygulanır. NHL radyoterapiye hassastır ama Hodgkin hastalığı ile karşılaştırıldığında sınırlı bir yere sahiptir. Radyoterapi sıklıkla Evre I ve Evre II düşük dereceli lenfomaların tedavisinde, Evre I orta veya yüksek dereceli lenfomaların tedavisinde kullanılır. Radyoterapi ile tedavi edilen Evre I lenfomalarda uzun yaşam % 60-80 kadardır. Radyoterapi diğer bir uygulama şekli kemoterapi ile kombine edilmesidir. Kemoterapetik ilaç olarak NHL'da genellikle kombine kemoterapi uygulanmaktadır. CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednisolon), CHOP (siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon) en sık kullanılan rejimlerdir. B hücreli NHL'ın tedavisinde, anti CD 20 antikoru olan rituximab da kullanılmaktadır^{11,35}.

2.6.HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE ENFEKSİYON RİSKİNDE ARTIŞ VE FEBRİL NÖTROPENİ

Nötropeni, periferik kanda, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni ciddiye derecesine göre 3 gruba ayrılır:

- a) Ciddi nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $<100 \times 10^6/\text{L}$
- b) Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $:100-500 \times 10^6/\text{L}$
- c) Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $:500-1000 \times 10^6/\text{L}$ olarak

sınıflandırılmaktadır.

Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Nötropenin şiddeti ($<100 \times 10^6/\text{L}$) ve süresi (10 günden uzun) enfeksiyon riskini belirlemektedir. Ciddi ve 10 günden uzun nötropeni enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırmaktadır^{37,38}.

Hematolojik malignitelerde, nötropeni ile birlikte fagositik savunma işlevlerindeki bozukluklar, hücrel ve humoral immün yanıt bozukluğu, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde ortaya çıkan harabiyet, primer hastalığa bağlı obstrüktif olaylar, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, hastalara uygulanan çeşitli medikal ve enstrümental girişimler de enfeksiyon gelişmesinde önemli risk faktörleridir^{1,39}.

Bunun yanı sıra bu grup hastalarda, immünglobulinler, kompleman, lizozim, laktoferrin gibi faktörlerin salınımının bozulması enfeksiyonlara duyarlılığı arttırmaktadır. Yine hastaların kendi mukozal bariyerinin bozulması, yüksek dozlarda kemoterapi ve kortikosteroid tedavisinin kullanılması ile ortaya çıkan immünsupresyon hastaları ağır ve atipik enfeksiyonlara yatkın hale getirir⁴⁰.

Hematolojik maligniteli hastalarda olan diyabet, hastanın beslenme durumu, trombositopeni gibi altta yatan diğer hastalıklar da enfeksiyon için risk faktörü oluşturmaktadır⁴¹.

2.6.1. Febril Nötropeni Tanımı

2002’de revize edilen IDSA (Infectious Diseases Society of America) ve 2004’de oluşturulan Türk FEN rehberlerine göre; febril nötropeni; kemoterapi sonrasında mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olan veya 500 ila $1000/\text{mm}^3$ arasında olup ve 24-48 saat içerisinde 500 ’ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir aksiller vücut ısısının 38.3°C ’tin üzerinde olması veya bir saatten uzun süren 38°C olması şeklinde tanımlanmaktadır^{38,42,47}.

2.6.2.Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Değerlendirilmesi

Bu hastalar konak savunması bozuk olduğu için mikroorganizmalara karşı yeterli yanıt veremezler. Enfeksiyon etkenleri çoğunlukla sağlıklı bireylerde olmayan mikroorganizmalardır. Ayrıca seyrek görülse de, enfeksiyon dışı ateş nedenleri de akılda tutulmalıdır. Bu nedenler arasında tümör nekrozu, kanama ve pirojen etkili ilaçlar sayılabilir^{5,43,44}.

Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olan ve ateş gelişen hastalarda % 60'ın üstünde infeksiyon olma riski vardır. Özellikle bu sayı 100'ün altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı artmaktadır. PNL sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastaların sadece %17'sinde infeksiyon görülmektedir^{45, 46}. Yedi günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyidir. On günden uzun süren nötropenik hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir⁴⁷. Üç haftadan uzun süren nötropenik hastalarda gösterilmiş bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşmaktadır^{45, 46}.

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda hastane izlenme gereksinimini ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve veriliş yolu açısından farklı yaklaşımlara gidilmiştir. Bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma düşüncesi güçlenmiştir. Değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılıkta olmamasına ve geliştirilmelerine gereksinimlerine rağmen, risk gruplarının belirlenmesinde “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC) risk skorlaması kriterlerinin kullanılması uygun görülmüştür. Bu skorlama tablo 2.3'de görülmektedir^{38, 48, 63, 64}.

Maksimum skor 26'dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Bu tür sınıflamalardan beklenen en önemli yarar hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmesidir^{6, 38}. Febril notropenik yetişkin hastalarda düşük riskli hastayı ayırt etmede kullanılan skorlama sistemi (MASCC kriterleri) (Tablo 2. 3)^{47, 49}.

Tablo 2.3: MASCC skorlaması

<i>Özellik</i>	<i>Skor</i>
Febril nötropeniye bağlı yakınmaların yaygınlığı (Sadece birini seçiniz) Asemptomatik	5
Hafif yakınmalar	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı <90mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik kanseri olup, önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2

*Maksimum puan 26'dır. $21 \leq$ puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**16 yaş ve altı için geçerli değildir.

Düşük riskli febril nötropenik (MASCC skoru ≥ 21) hastalarda, ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilmektedir^{47, 48}.

1. Febril nötropenide ayaktan tedavi alacak hastalarda (MASCC skoru ≥ 21) olması ve hastalarda;
 - a. Bulantı-kusma, gibi oral alımı engelleyen durum olmaması,
 - b. Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklara sahip olması
 - c. Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir.
2. Febril nötropenide yatarak intravenöz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi aşağıda ki durumlarda önerilmektedir:
 - a. Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan
 - i. Ateşi düşen,
 - ii. Klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
 - iii. Oral tedavi alabilecek hastalar.
 - b. Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan;
 - i. Tedaviyi takib eden ilk 5 gün içerisinde ateşi düşen,
 - ii. İnfeksiyon etkeni / odağı gösterilemeyen,
 - iii. Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan^{47,48}.

Yukarıda sayılan hastalar dışındaki yüksek riskli hastaların hastanede parenteral tedavi ile izlenmesi ve tedavinin hastanın nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmesi gerekmektedir. Birçok çalışmada oral tedavi intravenöz (İV) tedavi kadar başarılı bulunmuştur. Vidal L ve arkadaşlarının yaptıkları ve 15 çalışmayı içeren bir meta analizde de, düşük riskli hastalarda oral yolla tedavinin (İV) tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁰.

İsveç'ten yayınlanan bir makalede MASCC skoruna göre düşük riskli nötropenik hastaların ayaktan tedavisi değerlendirilmiş, 279 febril nötropeni epizodunun 105 (%38)'i MASCC skoruna göre düşük riskli saptanmıştır. Yüksek risk grubunda % 63 oranında komplikasyon gelişirken, bu oran düşük risk grubunda %15 ($p<0,0001$) bulunmuştur. MASCC skorunun özgüllüğü, duyarlılığı ve pozitif belirleme gücü sırasıyla %87, %58 ve %84 olarak belirlenmiştir^{51,52}.

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca 3 grupta değerlendirilmektedir^{47,48}.

Nedeni açıklanmayan ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.

Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyon (pnomoni, perianal infeksiyon).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon⁴⁷.

2.6.3. Febril Nötropenik Hastalarda İnfeksiyonlar

FN'li hastalarda ölümcül infeksiyonların yarısından çoğunu bakteriyel infeksiyonlar oluşturmaktadır^{51- 53}.

Febril nötropenik hastaların yarısında fazlasında tanımlanmış veya tanımlanamamış bir infeksiyon bulunmaktadır. Nötrofil sayısı $<100/mm^3$ olan hastaların da yaklaşık % 20'sinde bakteriyemi vardır. Atığın başlangıcında bakteriler etken iken, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik alımı sonrası ikincil infeksiyonlardan sıklıkla mantarlar sorumludur. Mantarlar aynı zamanda primer infeksiyona da neden olabilirler³⁸.

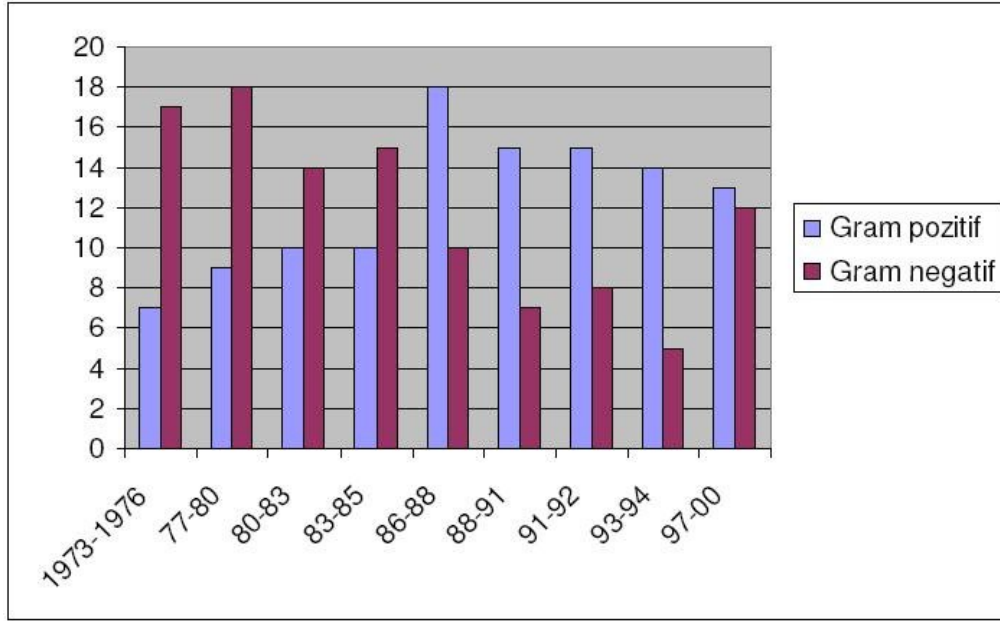
Nötropenik hastalarda mikroorganizmaların en önemli kaynağı da hastanın endojen florasıdır. İnfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir ve hastaların hastaneye yatışını takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olurlar⁵⁴.

Bu hastalarda konak savunması bozuk olduğundan mikro organizmalara karşı yeterli yanıt oluşturamazlar. İnfeksiyon etkenleri çoğunlukla sağlıklı bireylerde olmayan mikroorganizmalardır. Seyrek görülse de infeksiyon dışı nedenlerde unutulmamalıdır. Bu nedenler arasında tümör nekrozu, kanama ve pirojen etkili ilaçlar sayılabilir⁴⁴.

EORTC verilerine göre 1973 – 1976 (EORTC I)’da gram-pozitif insidansı %29’dan 1993 – 1994 (EORTC XI)’de %69’a çıkmıştır. ^{41, 55, 56} Bu durum, giderek artan sıklıkla santral venöz kateterlerin kullanımının ve ampirik olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesine bağlanmıştır⁵⁷. Özellikle *Staphylococcus epidermidis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), alfa-hemolitik streptokoklar, difteroid ve clostridial türler sık karşılaşılan gram-pozitif patojenlerdir. Bu gram-pozitif bakterilerin ortak özelliği metisiline ve diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır. Bu nedenle de tedavide glikopeptidler kullanılmaktadır. Ancak vankomisine dirençli bazı koagülaznegatif stafilokokların infeksiyonları ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda giderek artan oranda ortaya çıkan gram-pozitif bakteriler arasında viridans streptokoklar özel bir öneme sahiptir^{56,57}.

EORTC- IATG (International Antimicrobial Therapy Group) nin 1985-2000 yılları arasında yaptığı çalışmada bakteremilerdeki gram pozitif etyolojinin arttığı görülmektedir (Şekil 2.1)^{7, 8, 47}.

Şekil 2.1: EORTC-IATG Çalışmalarında bakteriyemi etkenleri ⁷



Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, enterokok türleri neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium türleri* ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur. Özellikle sitozin arabinozid ile tedavi edilen ve ciddi mukozidi olan hastalarda alfa-hemolitik streptokoklara bağlı bakteremi ve bazen bu tabloya eşlik eden akut solunum sıkıntısı sendromu gözlenebilir^{47,48, 58}.

Streptokokal infeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü kinolonlarla yapılan profilaktik tedavidir. Bu tedaviye H₂ reseptör blokörleri ve PPI (proton pompa inhibitörlerinin) veya antiasitlerin eşlik ettiği durumlarda streptokokal bakteremi riski de artmaktadır^{8, 59}.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezi bazı penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç geliştirmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bu ilaçlara dirençli *E. coli* ile infeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Hastalarda görülen bakteriyel infeksiyon etkenleri tablo 4'da görülmektedir^{37,38,58}.

Tablo 2.4: FNH’ da sık karşılaşılan bakteriler.³⁷

Gram pozitif kok ve basiller	Gram negatif basil ve koklar	Anaerop kok ve basiller
Stafilokoklar <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> ve diğeri) Streptokoklar <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> Viridans streptokoklar Enterokoklar <i>Bacillus species</i> <i>Corynebacterium species</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Proteus species</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P.aeruginosa</i> dışındakiler) <i>Acinetobacter species</i> <i>Salmonella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Bacteroides species</i> <i>Clostridium species</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Propionibacterium species</i> <i>Peptococcus species</i> <i>Veillonella species</i> <i>Peptostreptococcus species</i>

Mikobakteriyel infeksiyonlar nadir olarak görülmekle beraber özellikle uzun süreli intravasküler kataterlerin (Hickman katateri gibi) giriş yerinde veya cilt altındaki tünel boyunca gelişen infeksiyonlara yol açarlar^{48,58}.

FNH’larda en sık görülen viral etkenler *HSV (Herpes Simplex Virüs)*, *VZV (Varicella Zoster Virüs)* ve *CMV (Cytomegalovirüs)*’tür. Kemoterapi alan hastalarda HSV stomatiti cilt-mukoza lezyonları, orofaringo-özefajitler görülür. *HSV* özefajiti makroskopik olarak *Candida* infeksiyonuna çok benzer ve ancak histopatoloji ve kültür ile ayırt edilebilir⁴¹.

2.6.4.Fungal İnfeksiyonlar

Febril nötropenik hastalarda fungal infeksiyonlar giderek artmaktadır. Bunun nedenleri olarak uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve hücrel immünitede bozulma sayılmaktadır⁴¹. Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar infeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSS infeksiyonları bunların başlıcalarıdır^{58,59}.

En sık *Candida türleri* etkindir. Bunu daha seyrek olarak ve ikinci sırada *Aspergillus türleri* izler. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantarlar (*Rhizopus spp.* *Mucor spp.*)dır. *C. neoformans* ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan *Pneumocystis jiroveci* daha seyrek olarak fırsatçı mikozlara yol açar. Ancak doğada bulunan her türlü mantarlar bu infeksiyonlara neden olabilmektedir^{58, 60- 63}.

2.7.FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA TANI YÖNTEMLERİ

Nötropenik bir hastada inflamasyona ait belirti ve bulgular silik olabilir. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi esnasında özellikle yapılması gerekenler.

2.7.1.Öykü ve Fizik İnceleme

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

2.7.2.Temel Laboratuvar Testleri

Febril nötropenik hasta izleminde aşağıdaki testlerin yapılması gerekmektedir. Tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri: SGOT, SGPT, BUN, kreatinin, elektrolitler bakılmalı. BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa, tekrarlanmalıdır.

2.7.3.Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda klinik belirti ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler, hastanın özelliklerine bakılmaksızın; kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü, hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı) alınmalıdır. Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır⁴⁷.

2.7.4.Kateter Kültürleri

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınmalıdır. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kan kültürünün gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur^{38, 62, 63}.

Çoğunlukla kateter ilişkili infeksiyonları koagülaz negatif stafilocoklar (KNS), kriptokok, nokardiyaya bağlı cilt lezyonları, perianal sellülit, hepatosplenik kandidiyazis, *C. diffisile*' ye bağlı pseudomembranöz kolit, *L.monositogenez*, *C. neoformans*, *M. tuberculosis* ve *T. gondii*'nin neden olduğu santral sinir sistemi infeksiyonları katater ilişkili infeksiyonların sık görülenleridir⁶².

2.7.5.Sürveyans Kültürleri

İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasından köken aldıklarından uygulanıp uygulanmaması tartışmalıdır. Ancak, bu kültürlerin değeri multipl dirençli bakterilerin veya invaziv mantarların (aspergillus gibi) yüksek oranda bulunduğu merkezlerde önemli olabilir ⁶².

2.7.6. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları

Nötropenik hastada pnomoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıç postero-anterior akciğer grafisinin çekilmesi tanıda yararlı olabilmektedir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir infeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlamaktadır ^{65, 66}.

Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'nin ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri pnomoninin erken tanısında kullanılmaktadır^{67, 68}.

Mantar infeksiyonlarının laboratuvar tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve seroloji ile yapılmaktadır. Fırsatçı fungal infeksiyonların tanısında en yaygın kullanılan serolojik testler için de beyin omur ilik sıvısı (BOS) ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir⁶⁰.

Pnomoni varlığında dahi mikroskopik olarak PNL görülememesi tanıda karşılaşılan diğer sorunlardandır. Balgam örneklerinde *Candida spp.* üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından tanıda göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Aspergillus başta olmak üzere küf mantarlarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür küf mantarının izole edilmesi gerekmektedir.

Balgam çıkaramayan ve özellikle diffüz lezyonları olan *Pneumocystis carinii* pnomonisi düşünülen olgularda %3 NaCl solutularak elde edilen induklenmiş balgam örnekleri kullanılabilir. Ayrıca tanısında klasik boyama yöntemlerine ek olarak immunfloresan incelemelerinin tanıda kullanılabilir. Plevral efüzyon varlığında plevra sıvısı incelemeleri yapılmalıdır.

Ampirik antimikrobik tedaviye yanıt vermeyen ve ilk tanısal girişimlerle tanıya ulaşılamayan olgularda YRBT yapılması gerekmektedir. YRBT’de halo belirtisi ya da hava yarımayı belirtisi (air crescent sign) gösteren nodüler lezyonlar aspergilloz lehine değerlendirilebilir. Koşullar elverdiğinde invaziv yöntemler devreye girmelidir. Bronkoskopi ile alınan bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça veya transbronşiyal biyopsi kullanılabilir^{47, 48, 59, 60}.

2.7.7.Gastrointestinal İnfeksiyonlar

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

Karın ağrısı/ishal: Erişkinde nadir görülen nekrotizan enterokolit son zamanlarda agresif kemoterapi uygulamalarıyla artan sıklıkta görülmektedir.⁶⁹

Nötropenik enterokolit/tiflit/nekrotizan enterokolit, nötropenik hasta grubunda çekum, çıkan kolon ve terminal ileumu tutan ciddi inflamatuvar gastrointestinal bir komplikasyondur^{69,70}.

Dışkının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella spp.* *Shigella spp.* vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse virusler

rotavirus, *sitomegalovirus* (CMV) veya protozoa (*Cryptosporidium spp.*) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir⁶⁰.

Özellikle sağ alt kadranda ağrısı varlığında tiflit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi ve *C. difficile*'e bağlı kolit düşünülen olgularda, ise mukozal hasar ve invaziv enfeksiyona yol açma riski taşıdığından endoskopik inceleme yapılmamalıdır⁶⁵.

2.7.8.Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Enfeksiyonları

MSS enfeksiyonları sık olmamakla birlikte tanı güçlüğü oluşturan enfeksiyonlardır. Etken ajanlardan bazıları herpes simpleks virusu, *C.neoformans*, *M. tuberculosis* ve *L. monocytogenes* menenjit etkeni diğer bakterilerdir. Etiyolojik ajanlar BOS direkt incelemesi ve/veya kültür ile taranabilir. Rutin kültür için alınacak BOS miktarı en az 2 mL olmalıdır. BOS'ta antijen taraması yapılır veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Çini mürekkebi preparatı ile kriptokok menenjitini tanısı koyulabilmektedir. Tanı konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılması önerilmektedir^{65,71}.

2.8.FEBRİL NÖTROPENİDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bir başka deyişle febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar ampirik olarak tedavi edilmelidir⁷¹⁻⁷⁴. Kemoterapi alan hastaların %80'den fazlasında nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkmakta ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen olguların % 5-10'u kaybedilmektedir⁷⁴. Tedavi protokollerindeki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz hala oldukça kötü seyretmektedir^{7,60,75}. Nötropenik ateşli bir hastanın hastaneye

başvurusunda ampirik tedavi planlanırken ilk yapılması gereken işlem hastanın risk grubunun MASCC skorlaması ile belirlenmesidir. Bu sınıflamaya ilişkin ayrıntılar yukarıda belirtilmiştir. **(Tablo2.3)** Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıctaki ampirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastane dışında izlenmesi mümkündür. Başlangıçta ampirik, IV antibakteriyel tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsodomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıctaki ampirik IV antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur^{38, 47}.

2.8.1 Tek ilaçla tedavi (monoterapi)

Bu amaçla tek başına antipsodomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir. Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin monoterapide kullanılamayacağı yönündedir⁷⁶.

Yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir^{41,77,78}.

2.8.2.İkili kombinasyon tedavisi

Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur^{79,80}.

Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropeninin ($\text{PNL} < 100/\text{mm}^3$) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir.

Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılmaktadır.

2.8.3 Glikopeptidli kombinasyonlar

Beklenen ağır nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozid, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa ampirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir^{38,81, 82}.

Hastaların ateşli atak öncesi metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış gram-pozitif bakteri üremesi de ampirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon teşkil etmektedir. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (yaklaşık %20) ile seyreden streptokokal infeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara bağlı kalınması gerekmektedir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır⁶⁰.

2.8.4.Başlangıçta ampirik oral antibakteriyel tedavi

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda siprofloksasin ve amoksisilin- klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir.³⁸ Gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin oral (levofloksasin ve moksifloksasin) kullanılabilir⁸³.

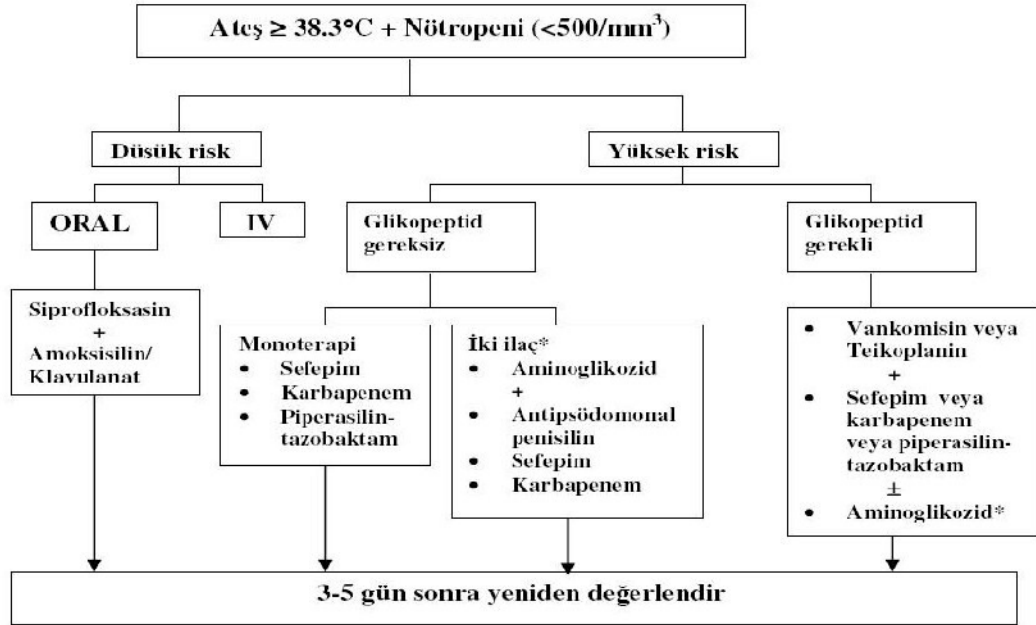
2.8.5.Tedavi Modifikasyonları

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsödomonal tedavinin spektrumu azaltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteremi gelişme olasılığının var olmasıdır. İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan veya düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam 7-10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ($> 500/\text{mm}^3$) uzatılır^{38,47}.

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası infeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlangıç ve kültürlerinde grampozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir.⁶⁰ 72. Saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşi devam eden hastalarda, tedaviye ampirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir^{78,84}.

Febril nötropenik hasta başlangıç ampirik tedavi algoritması Şekil 2.2’de gösterilmiştir.

Şekil 2.2: 2002 rehberinde göre febril nötropenik hasta başlangıç ampirik tedavi algoritması ³⁷



2.8.6. Antibakteriyel Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir³⁸.

2.8.7. Ampirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geçiktiği zaman genellikle etkisiz kalmaktadır. Ampirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invaziv fungal infeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için induksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir

fungaİ infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Ampirik antifungaİ tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliğı olmamakla birlikte ≥ 5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar ampirik antifungaİ tedavi verilmesi önerilmektedir. İnvaziv fungaİ infeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungaİ tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Buna karşılık hiçbir infeksiyon odağı saptanmayan, kliniğı stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungaİ tedavi verilmeyebilir Ampirik antifungaİ tedaviye başlamadan önce fungaİ infeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekir. Bu, tedavi kararını değil, seçilecek ilacı ve tedavi süresini etkileyeceğı için önemlidir⁶⁰.

2.8.9 Ampirik Antifungaİ İlaçın Seçimi

Ampirik antifungaİ tedavide ilk seçenek genellikle amfoterisin B deoksikolattır (amB-d). İlk olarak 1982 yılında tedaviye amB-d eklenen hasta grubunda invaziv fungaİ infeksiyon riskinin azaldığı, 1989 yılında bu sonuçlar daha geniş bir hasta sayısı içeren randomize bir çalışmada doğrulanmıştır^{85,86}. İki randomize klinik araştırmada tedavi altında fungaİ infeksiyon gelişme riski liposomal amfoterisin B ile amB-d'ye göre daha düşük bulunmuştur^{87,88}. Başlangıç serum kreatinin değıerinin $\geq 2,0$ mg/dl veya kreatinin klerensinin < 40 ml/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatininde artma (2.0 mg/dl'ye kadar) veya kreatinin klerensinde azalma (< 40 ml/dakika), birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması, amB-d'ye yanıt alınamaması, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi durumlarında lipozomal amfoterisin- B kullanılması uygun olmaktadır. Ampirik antifungaİ tedavide flukonazol kullanımı *Candida krusei*'de intrensek flukonazol direncinin bulunması, başta *Candida glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi küf mantarlarına etkili olmaması ampirik tedavinin planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır^{89,90}. Antifungaİ profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C. krusei*, *C. glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, küf

mantarlarına bağılı sinus veya pulmoner infeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa ampirik tedavide flukonazol kullanılmamalıdır⁶⁰.

2.8.10.Tedavi Süresi

Sistemik fungal infeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan infeksiyona ve klinik duruma göre belirlenmektedir. Hasta nötropeniden çıkmış, klinik olarak stabil ve torako abdominal bilgisayarlı tomografi normal ise antifungal tedavi kesilebilir. Nötropeniden çıkmayan hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal infeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. İndüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen hastalarda, allojeneik kemik iliğı nakli alıcılarında ve nötropenin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkıncaya kadar devam edilmesi önerilmektedir⁶⁰.

2.8.11.Antifungal Profilaksi

Bütün nötropenik hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmemektedir. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gun dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal infeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignitesi olan hastalarda, uzun süreli nötropeni ve ağır mukozid beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin ve siklosporin-A kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400 mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkana dek kullanılabilir.⁶⁰ Düşük doz Amfoterin-B ile yapılan profilaksi çalışmalarında toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir^{91,92}. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur⁹³.

2.8.12. Antiviral İlaçların Kullanımı

Ateşli nütropenik hastalarda antiviral antibiyotiklerin ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dökümante edilmiş herpes simpleks ve varisella zoster infeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nütropenik hastalarda sistemik CMV infeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür^{37, 47}.

3.MATERYAL VE METOD

Ocak 2004- Aralık 2008 tarihleri arasında. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak takip edilen ve infeksiyon saptanan hematolojik malignitesi (lösemi, lenfoma, multiple myelom ve myelodisplastik hastalık tablosu) olan 512 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmesi sonucunda kemoterapi almış ve İnfeksiyon gelişmiş olan 35 hastanın dosyaları seçilip bunların geçirdiği 82 infeksiyon atağı analiz edildi.

Olguların hastalık dönemindeki genel demografik özellikleri, infeksiyon dönemdeki muayene bulguları, nötrofil sayıları ve diğer biyokimyasal değerleri ile kültür sonuçları dosyalardan elde edildi. Ateşi $> 38^{\circ}\text{C}$ olan olgularda, ateşli dönemlerinde kan ve diğer kültürleri (boğaz, idrar, balgam, gayta ve yara yeri) alınan ve katateri olanlardan eş zamanlı periferik venden ve kataterden kan kültürü alınmış olan; akciğer grafisi çekilen ve yanında akciğer tomografisi olan olgularda çalışmaya dahil edildi.

Nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan veya nötrofil düzeyi $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ arasında olup kemoterapiyi takiben 48 saat içinde nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen ve aksiler ateşi bir kez $38,3^{\circ}\text{C}$ veya 12 saat boyunca iki kez $>38^{\circ}\text{C}$ saptanan olgular febril nötropeni olarak tanımlandı^{38,42,48}.

Nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olanlar derin nötropeni olarak kabul edildi. Febril nötropenik olgular ateş nedeni açısından üç grup şeklinde değerlendirildi. Olgular seçilirken aşağıdaki tanımlamalar dikkate alındı.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş.

Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon gibi).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon olarak değerlendirildi.

İnfeksiyon dışı nedenlere bağlanan (ilaç, primer hastalık ve kan ürünlerin transfüzyonuna bağlı) ateş olarak değerlendirildi.

Ampirik antibiyotik tedavisi sırasında ateşı düşen ve 48 saat sonra yeniden ateşin yükselmesi, ikincil infeksiyon olarak tanımlandı. Olgular ona göre belirlendi.

Kültür için alınan örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi ve etkenlerin direnç çalışmaları infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştı. Mikrobiyoloji laboratuvarında kültürler aşağıdaki gibi değerlendirilmişti.

Kültür için alınan örnekler %5 koyun kanlı agar, çukulatamsı agar, Mac Conkey agarı, Saboraud agarına; idrar örnekleri CLED (cystine lactose electrolyte deficient agar) ekilmişti. Hemokültür ve steril vücut bölgelerinden alınan sıvıların kültüründe BacTec. ALERT 3D otomatize kültür sistemi kullanılmıştı. Bu kültürler, negatif olarak değerlendirilmeden önce cihazda yedi gün inkübe edimişti. Üreyen bakteriler klasik metotlarla tanımlanmıştı. Gereğinde otomatize sistemler (API: Automation Pour Identification) kullanılmıştı. Üreyen bakteriler koloni morfolojisi ve gram boyanma özelliklerine göre ayrılmıştı. Aerob gram pozitif koklar hemoliz türü, katalaz deneyi, koagülaz deneyi, optokine duyarlılık, basitresine duyarlılık, PYR testi, safra eskülin besi yerinde üreme özelliklerine göre tiplendirilmiş. Aerob gram negatif çomaklar glukoz besiyeri ile glukozu etki, TSI (Triple Sugar Iron) ve LIA (Lysine Iron Agar) besi yerlerinde glukoz ve laktozu etki, H₂S yapımı ve gaz oluşumu yönünden incelenerek fermentatif ve non-fermentatif olarak ayrılmıştı. Fermentatif olan ve oksidaz deneyi negatif bulunan bakteriler Enterobacteriaceae olarak sınıflandırılmıştı. Tür tayini için Voges-Proskauer deneyi, indol yapımı, hareket besi yeri, sitrat, üre hidrolizi, fenilalanin deaminaz testi ile değerlendirilmişti. Non-fermentatif olarak tanımlanan bakteriler oksidaz deneyi, pigment oluşumu, glukozu oksidatif etki, hareket, DNA'se deneyi ve eskülin hidrolizine göre tiplendirilmişti. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumu NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards-Amerikan Klinik Laboratuvar Standartları için Ulusal Komitesi) önerilerine göre Müller-Hinton agarda disk diffüzyon yöntemiyle araştırılmıştı. Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) araştırmak için NCCLS (yeni adı; CLS) tarafından önerilen tarama testi uygulanmıştı. Buna göre üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam için normalde uygulanan zon çaplarından daha düşük tutulmuş zon çaplarına göre ölçüm yapılmıştı ve dirençli bulunanlar ESBL

yapan köken olarak kabul edilmişti. Penisiline dirençli *streptokok*, vankomisine dirençli *enterokok* ve *S. Maltophilia* bakılmıştı.

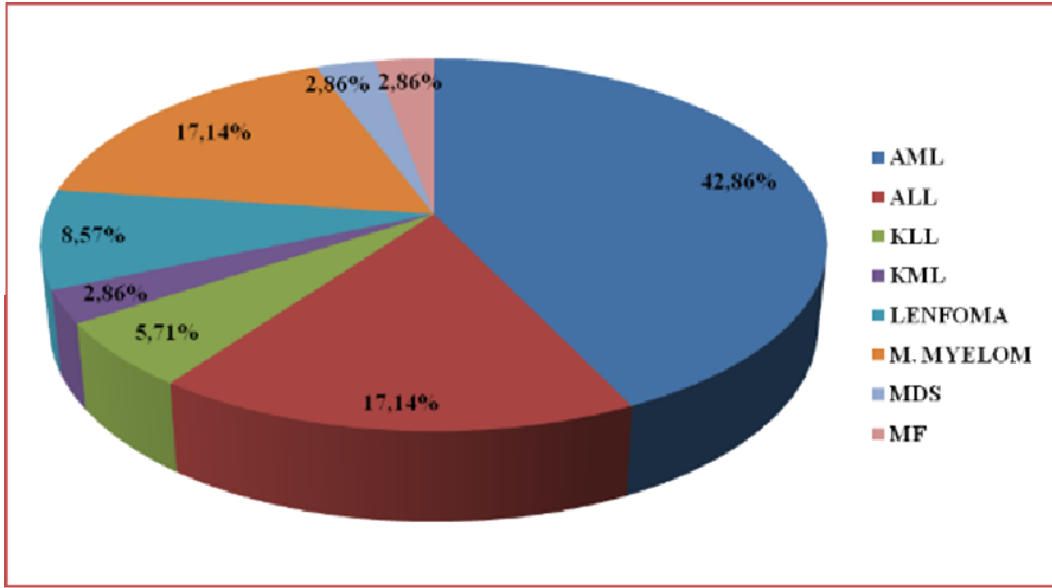
İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Ki-Kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p<0.05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 olgunun 16'sı erkek (%45,7), 19'u kadın (%54,3) idi. ortalama yaş $57,4 \pm 16,12$ yılı. (aralık; 17-85). İnfeksiyon nedeniyle yatırılan hematolojik maliniteli 35 olgunun çoğunluğu akut lösemi idi (%42,90).

Değerlendirilen 35 olgunun tanıları ve dağılımı (Şekil 3) sunulmuştur.

Şekil 4.1: Olguların Tanıları



Otuz beş olguda 82 infeksiyon atağı saptandı. İnfeksiyon ataklarından 49'unda (%59,8) olgular nötropenikti. Nötropenik olguların 42'si (%51,2) ise derin nötropeniydi. Ortalama nötropeni süresi $11,4 \pm 8,3$. (Aralık, 1-42) gün olarak tespit edildi. Ortalama derin nötropeni süresi $8,3 \pm 5,6$ (Aralık, 1-26) gündü.

Nötropenik olguların 42'sinin (% 32,4) febril nötropeni gelişti. Ortalama febril nötropeni süresi $5,2 \pm 5,1$ (Aralık, 1-22) gün olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

	N	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	82.00	59.00	57.02	16.62
Nötropeni süresi				
Nötrofil sayısı<500/ml	49.00	9.00	11.39	8.34
Nötrofil sayısı <100 /ml	42.00	7.00	8.33	8.33
Febril nötropeni gün	42.00	3.00	5.19	5.06

İnfeksiyon saptanan olguların 38'i (%46,34) nötropenik değildi. Nötropenik olmayan ateşli olguların 33'ünde (% 86,84) infeksiyon odağı saptandı. Nötropenik olguların 5'inde (% 10.20) infeksiyon gelişmedi.

Febril nötropenik olgularda ateş nedeni araştırıldığında; 8'inde (%18,20) nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 5'inde (% 11.40) klinik infeksiyon, 14'ünde (%31,80) mikrobiyolojik infeksiyon, 17'sinde (%38,60) mikrobiyolojik ve klinik infeksiyon saptandı. Nötropenik olmayan olgulardaki infeksiyonlar incelendiğinde, 8'inde (%24,20) klinik infeksiyon, 10'unda (%30,30) mikrobiyolojik infeksiyon, 15'inde (%45,5) mikrobiyolojik ve klinik infeksiyon tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Olguların İnfeksiyon Dağılımı

Tanılar	Nötrofil sayısı < 500/ml		Nötrofil sayısı > 500/ml	
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde
Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA)	8	18.20	0	0
Klinik İnfeksiyon	5	11.40	8	24.20
Mikrobiyolojik İnfeksiyon	14	31.80	10	30.30
Mikrobiyolojik ve Klinik İnfeksiyon	17	38.60	15	45.5

Olguların aldıkları tedaviler incelendiğinde 19'u (%23,10) indüksiyon tedavisi, 13'ü (%15,90) konsolidasyon tedavisi ve 50'si (%61,00) diğer tedavi protokollerini aldığı görüldü. Nötropeni ve derin nötropeni, indüksiyon tedavisi alanlarda daha fazlaydı. İndüksiyon tedavisi alan olguların %94,73'ü nötropenikti ($p<0,0001$). Derin nötropenik olguların %89,47'si konsolidasyaon alan olgulardı ($p<0,0001$). Tablo 4.3'de nötropeni ve tedavi arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 4.3: Tedavi ve Nötropeni Arasındaki İlişki

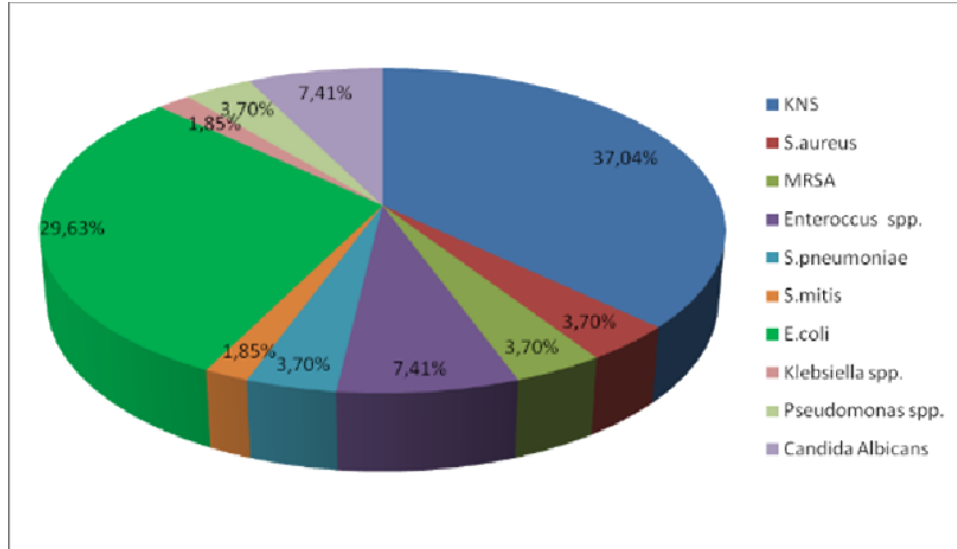
*Nötrofil sayısı < 500/ml **Nötrofil sayısı < 100/ml Toplam						
Tedavi Şekli	Olanlar	Olmayanlar	Olanlar	Olmayanlar	Sayı	Yüzde (%)
İndüksiyon Tedavisi Alanlar	18	1	17	2	19	23.10
Konsolidasyon Tedavisi Alanlar	13	0	13	0	13	15.90
Diğer Tedavileri Alanlar	18	32	12	38	50	61.00
Toplam	49	33	42	40	82	100

*P<0,0001 Ki kare testi

**P<0,0001 Ki kare testi

Değerlendirilen 157 kültürlerden 54'ünde (34,39) bakteri izole edildi. İzole edilen etkenlerin dağılımına bakıldığında %57,40'ünü gram-pozitif, %35,18'ni gram-negatif ve %7,10'sini mantarlar oluşuyordu. En sık izole edilenler, E. Coli (%29,65) ve KNS (Coagulase negative staphylococci) (%37,05) idi. Şekil 4.2'de infeksiyon ajanlarının dağılımı görülmektedir

Şekil 4.2: İzole Edilen Ajanların Dağılımı



İnfeksiyon ataklarının tamamına bakıldığında 77'sinde (% 93,90) klinik ve mikrobiyolojik olarak infeksiyon nedeni saptanırken. 5'inde (%6,10) ise infeksiyon odağı tespit edilemedi.

Febril nötropenik ataklarının %83,33'ünde bakteriyemi gösterildi. Alınan kültürlerde ki üreme oranları; 82 enfeksiyon atağının değerlendirilmesinde alınan kültürün dağılımına bakıldığında kan kültüründe %40.24, idrar kültüründe %26.83 balgam kültüründe %13,43, kateterden alınan kan kültüründe % 6,10 ve yara yeri kültüründe ise %2,43 idi. Bu olguların %26,83'de ise etken patojen tespit edilemedi. (Tablo. 4.4).

Tablo 4.4: Kültürlerdeki Üreme Oranları

	Sıklık	Yüzde (%)
Üremem Olmayan	22.00	26.83
Kan	23.00	28.05
İdrar	14.00	17.07
Balgam	6.00	7.32
Katater	5.00	6.10
Yara Yeri	2.00	2.44
İdrar ve Kan	5.00	6.10
İdrar- Kan-Balgam	2.00	2.44
Balgam –Kan	2.00	2.44
Balgam –Kan- İdrar	1.00	1.22

Ateş nedenleri araştırıldığında, olguların %34,28'sinde bakteriyemi, %31,12'sinde pnomoni, %20,00'sinde üriner enfeksiyon ve %14,28'inde ise kateter enfeksiyon saptandı

Toplam 33 olguda filgrastim (G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör) kullanıldı. Bunların, 26'sı febril nötropenikti ($p<0,0001$. Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Filgrastim Kullanan Olgularda İnfeksiyonların Dağılımı

İnfeksiyon Kategorileri	Filgrastim (G-CSF)		
	Almayan	Alanlar	Toplam
Ateş olan, nötropeni olmayan	27	1	28
Febril nötropenik	16	26	42
Nötropenik olan, ateşi olmayan	2	5	7
Klinik infeksiyon saptanan	4	1	5
Toplam	49	33	82

p<0.0001, Ki kare testi

Kültürlerde üreme saptanan olguların 19'u (% 35,18) antibiyotik profilaksisi alıyordu. Profilaksi almayanlarda infeksiyon ajanlarının sıklığı açısından fark saptanmadı (p<0.525). Tablo 4.6'da profilaksi alan olgulardaki infeksiyon ajanlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.6: Profilaksi Alan Olgularda Mikrobiyolojik Ajanların Dağılımı

	PROFLAKSİ		TOPLAM
	ALMAYAN	ALAN	
Gram -pozitif bakteri	22	9	31
Gram- negatif bakteri	11	8	19
Mantar	2	2	4
Toplam	35	19	54

p<0.525, Ki Kare Testi

İnfeksiyon saptanan olguların % 93,90'üne antibiyotik başlandı. Profilaksi alan 5 olguda ise ek antibiyotik kullanılmadı. Ortalama antibiyotik kullanım süresi 13,60 ±7,94 (Aralık, 1- 39) gündü.

Antibiyotik kullanan olguların dağılımına bakıldığında, 37'si (%45,12) tekli, 33'ü (%40,24) ikili ve 7'si (%8,26) ise üçlü antibiyotik kullanıyordu. En sık kullanılan ikili antibiyotik birlektiliği; meropenem+amikasin idi. Ampirik antifungal tedavi genellikle >5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan ve başka bir infeksiyon odağı saptanamayan olgularda kullanıldı. Antifungal ajan olarak

amfoterisin- B, 8 (%9,09) olguda, flukonazol ise 19 olguda (% 24,67) kullanıldı.

Değerlendirmeye alınan olguların 11'i (%13,41) infeksiyon nedeniyle kaybedildi. Bunların 5'i (%45,45) nütropenikti. Olguların ölüm nedenleri Tablo 4.7'de görülmektedir.

Tablo 4.7: Ölen ve Yaşayan Olgulardaki İnfeksiyon Nedenleri

İnfeksiyon Odakları	Yaşayan	Ölen
Akciğer	16	7
Üriner sistem	10	3
Katater	4	0
Boğaz	1	0
Yara yeri	5	1
Akciğer ve üriner	6	0
Akciğer ve katater	1	0
Toplam	43	11

p<0.333, Ki Kare Testi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda destek tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle kanser hastalarının yaşam sürelerinde önemli bir düzelmenin olması ile birlikte, tedavi ve hastalıkla ilişkili infeksiyonlar hala önemli morbidite ve mortalite nedenidir⁹³.

Nötropenik ve immün sistemi baskılanmış olgularda fungal infeksiyonlar hala en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Akut lösemi olgularında kemoterapiye bağlı nötropeni sonrasında gelişen infeksiyona bağlı mortalite oranı %50-80, lenfomalarda ise %50 civarındadır. İnfeksiyon sıklığı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresiyle yakından ilişkilidir. Kemoterapi (KT) alan olguların %80'den fazlasında nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkmakta ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen olguların %5-10'u kaybedilmektedir^{4,6}.

Febril nötropenik olgularla ilgili değişik çalışmalarda, altta yatan hastalık olarak akut lösemi %53-62, lenfoma %22-27 ve multiple myeloma %3-14 oranında bulunmuştur⁹⁴.

Bizim çalışmamızda 35 olgunun % 60'ı akut lösemi, %8,57'si kronik, lösemi, %8.57'si lenfoma ve %17.17'si ise multiple myelomdu (şekil4.1). Altta yatan hastalıklar açısından bizim çalışma grubumuz diğer çalışmalara benzer olmakla birlikte lenfoma ve multiple myeloma olguları diğer çalışmalardan farklı bulunmuştur. Bu hastanemizin bulunduğu bölgenin nüfus popülasyonunun yaş ortalamasının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmaya, myelodisplastik sendrom ve myelofibrosiz vakalarının da dahil edilmesi ve hasta sayımızın azlığı diğer bir neden olabilir.

FN olgularında ki ateş nedenlerinin incelendiği bir çalışmada mikrobiyolojik dökümanite infeksiyonlar %14-47, klinik olarak dökümanite infeksiyonlar %7-27 ve NBA'lar %34-57 olarak saptanmıştır⁹⁵.

Gençer ve ark.⁹⁶ tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise mikrobiyolojik dökümanite infeksiyonlar %34, klinik olarak dökümanite infeksiyonlar %14 olarak bulunmuştur.

Gene benzer çalışmalarda FN olguların % 20-30'u bakteriyemi, % 20'si klinik infeksiyon, % 20'si bakteriyemik olmayan mikrobiyolojik kanıtlı infeksiyon ve % 30-40'da nedeni bilinmeyen ateş kaynaklı olduğu gösterilmiştir^{97,98}.

Bizim olgularımızda %45' inde ateş nedeni saptanabildi. Bunların dağılımına bakıldığında ise %31.80'ni mikrobiyolojik olarak dökümanite infeksiyonlar %11.40'ni, klinik olarak dökümanite infeksiyonlar, %38.60'nı klinik ve mikrobiyolojik dökümanite infeksiyonlar ve % 18.20'sini NBA oluştuyordu. Bu oranlar yapılan diğer çalışmalarla uyumluydu.

Genel olarak literatürde nütropenik olgulardaki infeksiyonların önemli bir çoğunluğu bakteriyel kökenlidir. 1960-1980 yıllarında gram-negatif bakteri oranları asıl etken patojen olarak saptanırken 1980'li yıllardan sonra gram-pozitif bakteriler ön plana geçmiştir.^{99,100} Gram-pozitif bakteriyemilerin %80-85'inden *koagulaz negatif stafilokoklar*, *enterokok türleri*, *S. aureus* ve viridans *streptokoklar* sorumludur. En önemli gram-negatif etkenler arasında ise *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa* bulunmaktadır^{100,101}. Şenol ve ark.¹⁰² yaptığı bir çalışmada infeksiyon etkeni olarak % 62 (% 54-71) gram- pozitif, % 34 (% 23-41) gram negatif ve % 4 (% 0-6) oranında mantar saptanmıştır. Dikici ve ark.¹⁰³ gram- pozitif kokların ve gram negatif basillerin oranlarını sırasıyla %56,3 ve %43,7 Alcan ve ark.¹⁰⁴ ise sırasıyla %56,8 ve %43,2 olarak bildirmektedirler.

Velasco ve ark.¹⁰⁵ 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada gram pozitifleri %56 gram negatifleri ise %32 oranında saptamışlardır. Çağatay ve ark.¹⁰⁶ 238 febril nütropenik hastada yaptıkları çalışmada 24 olgunun (%10) kan kültüründe üreme saptarken üreme olan kan kültürlerinden 23'ünden (%9.66) gram negatif bakterilerin, birisinden *Candida sp.*'nin ürerken, hiç gram pozitif bakteri izolasyonu yapamadıklarını bildirmişlerdir. Savaş ve ark.¹⁰⁷ yaptığı FN olgulardaki diğer bir çalışmada ise kan kültürlerinin %27,8'inde mikroorganizma üretebildiğini, bunların %68.2'sini gram pozitif bakterilerin, %33.8'sini gram negatif bakterilerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan çalışmada febril nütropenide alınan kan kültürlerinin %16'sından mikroorganizma üretebilmişler. Bunların %62'sinin gram-pozitif, %34'ünün gram- negatif bakteri ve % 4'nü (% 0-6) mantarların oluşturduğu gösterilmiş¹⁰⁸.

Butt ve ark.¹⁰⁹ en sık saptanan ajanları *KNS*, *S.aureus*, *E.coli* olarak tespit etmişlerdir. Nötropenik hastaların kan kültürlerinde en sık izole edilen gram pozitif bakterinin *KNS* olduğu ve bunu *S.aureus*' un takip ettiği gösterilmiştir.

Gene Mortlock ve ark.¹¹⁰ *KNS*' ların ilk sıralarda olduğunu, ancak ikinci ve üçüncü sırayı *E.coli* ve *Enterobacter spp.*'nin aldığını belirtmişlerdir.

Birçok çalışmada febril nötropenik hastalarda sadece kan kültürü pozitifliği değerlendirilmiş ve %45-70 olguda gram pozitif mikroorganizmalar izole edilmiştir. Ancak febril nötropenik ataklarda bakteriyemi gelişme oranı %15-25 olarak belirtilmektedir^{104, 111}.

Kliniğimizde incelenen kültürlerden 54'ünde (% 34,39) bakteri izole edildi. İzole edilen etkenlerin dağılımına baktığımızda gram-pozitifler %57,40 gram-negatifler %35,18 ve %7,10'u mantarlardan oluşuyordu. Bizim sonuçlarımıza bakıldığında diğer çalışmalarla uyumlu olarak gram-pozitif bakteriler fazlaydı.. Gram- pozitif bakterilerden *KNS* %37 oranıyla ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırayı %7,40 ile *Enterobacter spp.* takip ediyordu. Gram-negatif bakterilerden en sık izole edilen ise %29.65 ile *E. Coli*, ikinci sırada % 3,70 ile *pseudomonas spp*' idi. Mantar infeksiyonlarından *Candida albicans* en sık izole edilen patojendi.

Kültürde üreyen bakterilerin dağılımına bakıldığında iki etkenin sıklığı dikkat çekmektedir. Bunlar *KNS* ve *E. Coli* bakterileridir. Koagülaz negatif bakterilerin oldukça sık izole edilmesinin farklı nedenleri olabilir. Bunlardan birisi, FN olgularımızda katater kullanımı daha fazlaydı. *KNS* kateterlerde kolaylıkla bakteriyemi ve sepsise neden olma potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla FN hastalarımızda kateter kullanım sıklığıyla paralel olarak *KNS* izolasyonumuzun artmış olması beklenir. Ancak bu bakterinin bir diğer özelliği de kan kültürlerinde en sık saptanan kontaminant bakteri olmasıdır. Dolayısıyla FN olgularımızın ateş ataklarında asepsi kurallarına tam olarak dikkat edilmemesi nedeniyle bazı kültürlerde bu bakteri kontaminant olarak saptanmış olabilir.

Kültürde sıklıkla üreyen bir diğer bakteri ise *E. Coli*' dir. İnfeksiyon kaynaklı ölüm nedenlerine dikkatlice baktığımızda ikinci sıklıkla ölüm nedeni üriner sistem infeksiyonlardır. *E.coli* bakterisi ise en sık üriner sistem infeksiyona neden olan bir bakteridir. *E. Coli*' nin sık saptanması ise hastalarımızda üriner infeksiyonların sık görülmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü. Üriner sistem infeksiyonları en sık görülen hastane infeksiyonudur. Hastane infeksiyonlarının

%40'ını oluşturur. İnfeksiyonun başlıca nedeni ürolojik araçların (sonda, kateter, sistoskop v.b.) kullanımıdır. Sonda veya kateterin tipi, konulma şekli, kullanım süresi, aletin bakımı enfeksiyon gelişimini etkiler. Özellikle kullanım süresinin uzaması enfeksiyon riskini artırır. Nötropenik olgularımızın çoğuna idrar sondası kullanılmış olması nedeniyle sonda kaynaklı üriner enfeksiyonların da artışa neden olmuş olabilir.

Birçok çalışmada gösterilen antibiyotik tedavisinde çoklu ilaç kombinasyonu ve monoterapi arasında çok belirgin fark görülmemiştir. Yapılan bir meta analizde 4795 febril nötropenik atak değerlendirilmiş. Bu incelemede beta-laktam monoterapisinin beta-laktam ve aminoglikozit kombinasyonu kadar etkin olduğu saptanmıştır¹¹².

İtalya'da yapılan prospektif çok merkezli randomize bir çalışmada ise yüksek riskli febril nötropenik 760 yetişkin hastanın ampirik tedavisinde piperasillin tazobaktam antibiyoterapi ile %49, piperasillin-tazobaktam ve aminoglikozit kombinasyon tedavisi ile %53 tedavi başarısı elde edilmiştir. Her iki grubun başarısı birbirine benzer olarak değerlendirilmiştir¹¹³.

Özyılkan ve ark.¹¹⁴ yaptığı çok merkezli prospektif randomize bir çalışmada, meropenem monoterapi ile (%57), seftazidim+amikasin kombinasyonu ile %72 oranlarında başarı elde edilmiştir.

Febril nötropenik 411 hastada yapılan prospektif diğer bir çalışmada, meropenem ile seftazidim karşılaştırılmış ve meropenem ile tedavi edilenlerde klinik yanıt seftazidim ile tedavi edilenlerden yüksek bulunmuştur¹¹⁵. Kuku ve ark.¹¹⁶ febril nötropenin ampirik tedavisinde seftazidim ve meropenemin etkinlik açısından benzer olduğunu saptamışlar.

Ülkemizde pediatrik FN hastalarında yapılan iki farklı çalışmada sırasıyla sefepim monoterapisinin seftazidim amikasin kombinasyonu kadar, karbopenem monoterapisinin piperasillim- tazobaktam ve amikasin kombinasyonu kadar etkili olduğu bulunmuştur^{117,118}. Tamura ve ark.¹¹⁹ yaptığı bir çalışmada başlangıç ampirik sefepim monoterapisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu vurgulanmışlardır.

Monoterapi ve kombine tedavileri karşılaştıran çalışmaların incelendiği, bir meta analizde 46 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Toplam 7807 hasta ve 8803 FN atakta tüm nedenlere bağlı ölüm oranı % 6,2 olarak bulunmuştur. Monoterapi ve kombine tedavinin ölüm oranları açısından fark oluşturmadığını saptanmıştır¹²⁰.

Kliniğimizde kullanılan antibiyotik dağılımına bakıldığında, olguların %45.12'si tekli, %40.24'ü ikili ve %8.26'sı üçlü antibiyotik kombinasyonu alıyordu. Bizim olgularımızda en çok meropenem ve meropenem- amikasin kombinasyonu kullanılmıştı. İstatistiksel olarak monoterapi ve kombine anbiyotik kullanım oranlarında arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. FN olgularında 80'li yıllarda antibiyotik kombinasyon tedavisi kullanımı neredeyse kuraldı. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda etkin bir ilaçla başlanan monoterapinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bugün tek başına antipseudomonal beta-laktam antibiyotiğin, tek başına kullanılması yaygın bir uygulamadır. Monoterapide tercih edilen ilaçlar seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, sefoperazon-sulbaktam ve piperasillin/tazobaktam gibi ilaçlardır. Yapılan meta analizlerde bu ilaçların monoterapinde kombinasyon kadar etkin olduğu gösterilmiştir¹²¹. Yeni yapılan bazı çalışmalarda kombinasyon tedavisinin maliyet, yan etki gibi diğer önemli dezavantajları düşünüldüğünde monoterapinin üstünlükleri vurgulanmaktadır¹²².

Bir çok çalışmada FN hastalar için çeşitli ampirik tedavi protokolleri geliştirilmesi gerkmektedir. Ancak, bu protokollerin her bölgeye özgü düzenlenmiş olması gerektiği ve bölgeden bölgeye patojen profili ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumu farklılık gösterebildiği belirtilmiştir^{123, 124}.

Mahmoud ve ark.¹²⁵ hemotolojik maligniteli olgularda infeksiyonların morbidite ve mortalite açısından yüksek risk oluşturduğunu göstermişler. Bu, santral damar yolunun daha sık kullanılması ve uzamış nötropeni ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada pozitif kan kültürü oranı daha yüksek bulunmuştur. Kültürlerde gram-pozitif mikroorganizmalar %56, gram-negatif mikroorganizmalar %20 oranındadır. Gram-pozitif organizmalardaki artış nedenleri arasında, şiddetli mukozite neden olan agresif kemoterapi rejimlerinin kullanımının ve uzamış nötropeni süresinin etken olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan birçok çalışmada febril nötropenik hastalarda pnomoni önemli bir mortalite nedenidir¹²⁶. Pnomoni gelişimde normal floranın değişmesi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gastrointestinal ve respiratuar mukozanın hasara uğraması, ile aspirasyon riskinin artması önemli rol oynamaktadır. Gene inflamatuar yanıtın yetersizliği, pulmoner infeksiyonun semptom ve bulgularını baskılayabilir. Bu da hem tanıda hem de tedavide geçikmelere neden olabilir¹²⁷. Nötropenin hem

derinliği hem de süresi infeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir. PNL sayısı $500/\text{mm}^3$ olan ve ateş gelişen hastalarda %60'ın üstünde (%50-80) infekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı 100'ün altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteremi riski artmaktadır. Oysa PNL sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastaların sadece %17'sinde infeksiyon görülmektedir. Nötropenik olgularımızın ölüm nedenlerinin değerlendirildiğinde en sık ölüm nedeni pnömoni, ikinci sıklıkla da üriner sistem infeksiyonlarının olduğu görüldü. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışma serilerinde infeksiyon odağı olarak, orofarenks %25, alt solunum yolları %25, deri-yumuşak doku ve kateter %15, gastrointestinal sistem %15, perianal bölge %10, üriner sistem %5-10 ve burun-sinüs %5 sıklıkla bildirilmiştir¹²⁸. Olgularımızın %13.41'i infeksiyon nedeniyle kaybedilmişti. Bunların %45.45'i nötropenikti. Ölüm nedenlerinin dağılımına baktığımızda, 7'si (%63,63) olguda pnömoni, 3'ü (%27,27) olguda ürosepsisdi. Olgularımızdaki mortalite nedenleri literatürle uyumlu bulunmuştur. Monoterapi ve kombine tedaviler arasında mortalite açısından anlamlı bir fark görülmedi.

FN hastalarda, G-CSF kullanımı infeksiyonlarda azalmaya, hastanede kalış ve antibiyotik kullanım sürelerinde kısaltmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yine mortaliteyi azalttığı ve nötropeniden çıkış süresini kısalttığı gösterilmiştir.¹²⁹ Kliniğimizde 33 infeksiyon atağında filgrastim (G-CSF) kullanılıyordu. Filgrastim kullanan olgularda mortalite oranı anlamlı olarak daha azdı ($p<0,0001$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dört yılı aşkın sürelik dönemin değerlendirildiği bu çalışmada; hematolojik maligniteli olgulardaki infeksiyonlarda gram- pozitif bakterilerin hakim olduğu FN’li olgularda nötropeninin derinliği ile orantılı olarak mortalitenin arttığı, en sık ölüm nedeninin pnömoni ve üriner sistem infeksiyonları olduğu, G-CSF kullanımı infeksiyonları azalttığı ve FN’de ampirik tedavide monotearpi ile kombine tedavi arasında bir fark olmadığı saptanmıştır.

İmmünsistemi baskılanmış olgularda infeksiyona bağlı yüksek mortalite hızı nedeniyle süratle değerlendirilip ve antibiyotik tedavisine başlanması, morbititide ve mortalite oranlarında azalmaya neden olacağı düşünülmüştür.

Bu tür çalışmalarla; klinik ve hastaneye ait etken patojenlerin ve antibiyotik dirençinin saptanması, ampirik antibiyotik seçiminin belirlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Bu da infeksiyona bağlı mortalite oranlarının azalmasına neden olmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Caratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:539-544.
2. Susan N. O'Brien, Nicole M.A. Blijlevens, Tahsine H. Mahfouz, and Elias J. Anaissie. Infections in patients with hematological cancer: Recent developments. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2003; 438-472
3. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T, Dinçol D, Çalangu S. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14,1,
4. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988;21(1):71-87
5. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3,7.
6. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S240-S245.
7. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36(9):1103-1110.
8. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(4):377-382.
9. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Principle of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 629-632. 10. Lichtman MA, Williams WJ. *Williams's hematology*. 7th Ed New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2006.

10. Poplack DG. The leukemias. Philadelphia: Saunders; 1988.
11. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzen F, Kaysı A, Ökten A. İç hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. ISBN: 9.789.754.205.817.
12. Coupland LA, Jammu V, Pidcock ME. Partial deletion of chromosome 1 in a case of acute myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139(1):60-62.
13. Gindina T, Kondakova E, Mamaev N. Supernumerary ring chromosomes accompanied with near-tetraploidy following chemotherapy and cranial radiation in a girl with a relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 178(1):82-84.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid-Leukemia - A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine* 1985;103(4):620-625.
15. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 2063-2076.
16. Yanada M, Suzuki M, Kawashima K et al. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *European Journal of Haematology* 2005; 74(5):418-423.
17. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(12):3835-3849.
18. Pottern LM, Linet M, Blair et al. Familial cancers associated with subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 1991; 15(5):305-314.
19. Radovanovic Z, Markovic-Denic L, Jankovic S. Cancer mortality of family members of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Epidemiol* 1994;10(2):211-213.
20. Sgambati M, Devesa SS, Linet MS. Chronic lymphocytic leukemia: Epidemiologic, familial and genetic aspects. In Chelson B (Ed) *Chronic*

lymphoid leukemia: Scientific Advances and Clinical Developments. New York: Marcel Dekker, Inc. 2001; 33-62.3

21. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2004;124(2):130-140.
22. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Dohner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
23. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247(4944):824-830.
24. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. *Hematology: Basic principles and practice*. 4. ed ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
25. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336(23):1657-1664.
26. Drach J, Kaufmann H. New developments and treatment in multiple myeloma: new insights on molecular biology. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4:43-47.
27. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330(7):484-489.
28. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4e d ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2005.
29. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106.
30. Stein H, Delsol G, Pileri S, et al. Hodgkin Lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organisation classification of tumors. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 237-253.
31. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:23-29.
32. Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, Diehl V Hoppe RT Weiss LM eds.

- Hodgkin's Disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 139-157.
33. Yamaç D. Baş Ve Boyun Bölgesi Hodgkin Ve Non-hodgkin Lenfomaları. KBB ve BBC Derg 2003;11(3):125-140
 34. Beers MH. The Merck manual of diagnosis and therapy. 2006;18. ed.
 35. Banks PM. Pathology of malignant lymphomas. In Beutler E, Litchman MA, Çöller BS, Kipss Tj (eds). Williams Hematology.6th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2001: 1207-1214.
 36. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. Semin Oncol 2000; 27(3):335-346.
 37. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34(6):730-751.
 38. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in Cancer-Patients with Fever and Neutropenia - A Prospective, 2-Center Validation of A Prediction Rule. Journal of Clinical Oncology 1992;10(2):316-322.
 39. Persson L, Engervall P, Magnuson A et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis 2004;36(5):365-371.
 40. De Pauw BE, Verweij PE. Infections in patients with acute hematologic malignancies. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6. edition ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 3432-3441.
 41. Link H, Bohme A, Cornely OA et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol 2003;82 Suppl 2:S105-S117.
 42. Glauser M. Empiric therapy of bacterial infections in patients with severe neutropenia. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31(3):467-472.

43. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998;1,3-13.
44. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 2:S256-S265.
45. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-340.
46. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):107-111.
47. Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Klavuzu. *Flora* 2004;9(1):5-28.
48. 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):3038-305
49. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2004;12(9):657-662.
50. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S240-S245.
51. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the veri from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Int* 2003;53(11):744-750.
52. Cherif H, Johansson E, Bjorkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91(2):215-222.
53. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1994. pg.5-31.

54. Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen 'shift' in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999 Aug;12(4):351-4.
55. Akova M, Akalin HE, Uzun O, Gur D. Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991 Jul;10(7):598-9.
56. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003 Jan 15;36(2):149-58.
57. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1103-1110.
58. Akova M, Hayran M, Unal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul
59. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Feb;11(2):99-109.
60. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984;76(6):1027-1034.
61. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:277-299.
62. Uzun Ö. Febril nötropenide fungal infeksiyonlar ve tedavisi. 2004. s. 9-31.
63. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S32-S37.
64. Bjerknes R, Brusearud Q, Solberg CO. Hematologic malignancy. In Armstrong D, Cohen J (eds). *Infections in Immunocompromised Hosts*. London: Mosby Harcourt Publishers, 1999;4:5.1-5.19
65. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon* 1997; 8:198-208.

66. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5):1347-1353.
67. Heussel CP, Kauczor HU, and Heussel GE et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):796-805.
68. Costi DS, Lawrence CM. Diverticulitis and typhlitis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6. edition ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 973-974.
69. Hsu TF, Huang HH, Yen DH et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22(4):276-279.
70. Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997,69-121.
71. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341(12):893-900.
72. Akova M. Kanserli notropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Derg* 1995;26.31-36.
73. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 5.17-23.
74. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42(2):120-125.
75. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for

- granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(12):3264-3271.
76. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):576-583.
 77. Cometta A, Kern WV, De BR, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):382-389.
 78. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D: 65-80.
 79. Erman M, Akova M, Akan H et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(11):827-831.
 80. Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, D'Antonio D, Liso V, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Gimema Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Sep; 38(9):2041-6.
 81. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000;12 Suppl 5:34-39.10
 82. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1.81-86.
 83. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A (5):814-820.
 84. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for

empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108(4):282-289.

85. Wolff SN, Fay J, Stevens D et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(8):853-859.
86. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994;73(8):2099-2106.
87. Tollemar J, Ringden O, Andersson S et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1495-1497.
88. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72(1):101-111.
89. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):668-672.
90. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-771.
91. 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 Aug; 18(16):3038-51.
92. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-849.

93. Karthaus M, Carratala J. Changes in epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia. *Wien Med Wochenschr* 2001; 151: 47–52.
94. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212-6.
95. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-59.
96. Gençer S, Özer S, Salepçi T ve ark. Febril nötrojenik olgularımızın infeksiyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilmesi. 6. Febril nötrojeni sempozyumu, 24-27 Subat 2005, Program ve Özet Kitabı s.151.
97. Maschmeyer G: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients, *Diagn Microbial Infect Dis* 1999;34:205-12
98. Viscoli C: Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients, *Br J Hematol* 1998;102:879-88.
99. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 3090.
100. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et. Al. Infections in neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001; 113–139.
101. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Current Opinion Infect Dis* 2002; 15: 377–382
102. Senol E, Yetkin F, Guzel O et al: Spectrum and susceptibility profiles of pathogens isolated from neutropenic haematology patients, 6th International Symposium on Febrile Neutropenia, 26LI, Brussels (2003).
103. Dikici N, Ural O. Febril nötrojenik olgularda bakteriyemi *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 11-16.
104. Alcan Ö.A. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nötrojenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. *Turk J Haematol* 2003; 20: 227-231.

105. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-549
106. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M ve ark. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötrojeni etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14: 7-9.
107. Savaş L, Yıldırım T, Önen Y ve ark. Febril ve afebril nötrojenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2005; 19: 32-35.
108. Celkan T, Diren ç, Özyılmaz İ ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötrojeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4-9.
109. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
110. Mortlock S. Bacteraemia among patients attending a cancer hospital in Lahore, Pakistan. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 119-125.
111. Rolston KVI. Challenge in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S246-52.
112. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for empirical treatment of febrile neutropenic patients: A meta analysis. *Lancet Dis* 2002;2:231-42.S246-52.
113. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebocontrolled reial comparaing piperacilin-tazobactam with and wihtout amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33,1295-301.
114. Özyılkan O, Yalcınış U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14.15-9
115. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus eftazidime n he treatment of cancer patients with febrile neutropenia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18,3690-8.
116. Kuku İ, Kaya E, Turan N ve ark. Febril n.tropenilerin deneye dayalı tedavisinde seftazidim ve meropenemin etkinliklerinin karşılaştırılması

- (abstract). XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi.2-4 Kasım 2000 İzmir, P-279, 303. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactom-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. British Med J 2003;326:1111.
117. Corapçıoğlu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: A prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hemotol Oncol* 2005;22:59-70.
 118. Yildirim İ, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, et al. Randomized trial of ceftazidime monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:291-9.
 119. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyaishi K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39:15-24.
 120. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactom-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. British Med J 2003;326:1111.
 121. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):668. Epub 2004 Mar 2.
 122. Jimeno A, Arcediano A, Bazares S, Amador ML, González-Cortijo L, Ciruelos E, Robles L, Castellano D, Paz-Ares L, Lumberras C, Hornedo J, Cortés-Funes H. Randomized study of cefepime versus ceftazidime plus amikacin in patients with solid tumors treated with high dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell support (PBSCS) with febrile neutropenia. *Clin Transl Oncol*. 2006 Dec;8(12):889-95.
 123. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors, *Eur J Cancer* 2003;39:1284-9.

124. Öncül O: Hastane kökenli gram negatif çomaklarda direnç, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.94-7, Kuşadası (2004).
125. Dr. Mahmoud S Al-Ahwal, FRCPC Associate Professor/Consultant Oncologist Department of Medicine, Dr. Fatin Al-Sayws, MSc, MRCPATH Assistant Professor/Consultant Haematologist Department of Haematology Oncology 2003; 1-7
126. Ramila E, Sureda A, Martino R, et. Al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. *Haematologica*. 2000; 85: 961–966.
127. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother*. 1998; 41 Suppl D: 51–55
128. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the unocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett Je, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, 2000:3079-3090
129. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European journal of cancer*. 2006;42,2433–53. doi: 10,1016/j.ejca.2006.05.002