

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

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA
ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİLERİN
RETROSPEKTİF VE PROSPEKTİF OLARAK İRDELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Firdevs Aksoy

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon-2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II-IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-37
3. MATERYAL METOD.....	38-51
4. BULGULAR	52-79
5. TARTIŞMA	80-98
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99-102
7. ÖZET (Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri ve Antimikrobiyal Tedavilerin Retrospektif ve Prospektif Olarak İrdelenmesi).....	103
8. SUMMARY (The Retrospective and Prospective Analysis of Infection Agents and Antimicrobial Therapies in Febrile Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies).....	104
9. KAYNAKLAR.....	105-132

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda desteğini gördüğüm, tecrübesiyle bana önderlik eden, ufkumu genişleten, kendine güvenen bir birey olarak yetişmemde büyük katkısı olan çok saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İftihar Köksal'a sevgi, saygı, hürmet ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığımız süre içinde her an bilgilerinden, tecrübesinden yararlanma fırsatı veren, her zaman büyük yardımlarını, dostluğunu ve desteğini gördüğüm Yrd. Doç.Dr. Gürdal Yılmaz', sevgisi için, ilk tez danışmanım Doç. Dr. Kemalettin Aydın'a, sonsuz teşekkür ederim.

Kar yağdığında beni evimden alıp, akşam evime bırakan, sürekli 'Firdevs az gel sana bi şey soracam'' diyerek bilgi dağarcığımı artırmada katkı sağlayan Dr. Şükrü Erensoy'a teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve gurur duyduğum özverili ile çalışan asistan arkadaşlarıma, her sabah kendi elleriyle ikram ettiği sıcak çayları ve güler yüzü için Senem Hanım'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Teşekkürü sona sakladığım ama hayatım boyunca kalbimde ve aklımda her zaman ilk sırada olacak olan, tanıdığım ilk günden beri sevgisini esirgemeyen, hayatımın her aşamasında gösterdiği sabrı ve manevi desteği için, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Hamit Zafer Aksoy'a ve kelimelerle ifade edemeyeceğim kadar çok kıymetli kızım Neva Naz Aksoy'a o küçücük kalbiyle bana gösterdiği sabır için sonsuz sevgiler ve teşekkürler

.....

KISALTMALAR

AA: Aplastik anemi

AF: Antifungal

AK: Amikasin

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALT: Alanin Amino Transferaz

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

ARB: Asit Dirençli Bakteri

ARK: Arkadaşları

AST: Aspartat Amino Transferaz

BAL: Bronkoalvoler Lavaj

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azot Düzeyi

CAS: Kaspofungin

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CEF: Sefepim

CMV: Cytomegalovirüs

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu)

EORTC- IATG: European Organization for Research and Treatment of Cancer- International Antimicrobial Therapy Group (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu - Uluslararası Antimikrobiyal Çalışma Grubu)

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu/İnvaziv

funga! Enfeksiyonlar Ortak Grubu ve Enfeksiyon Hastalıkları Fungus Çalışma Grubu ve Ulusal Alerji Enstitüsü)

FDA: Food and Drug Administration

FEN: Febril Nötropeni

GABH: Grup A beta hemolitik streptokok

GISE: Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

GP: Glikopeptid

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

HL: Hodgkin Lenfoma

HSV: Herpes Simplex Virüs

IATG: International Antimicrobial Therapy Group (Uluslararası Antimikrobiyal Çalışma Grubu)

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

IV: İntravenöz

İA: İnvaziv Aspergilloz

İPA: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

KAMB: Klasik (Konvansiyonel) Amfoterisin B

KDE: Klinik Olarak Dökümante Edilmiş Enfeksiyon

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

LAMB: Liposomal Amfoterisin B

MASCC: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (Kanser Destek Tedavisinde Çok Uluslu Dernek)

MDE: Mikrobiyolojik Olarak Dökümante Edilmiş Enfeksiyon

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MM: Multiple myelom

MRG: Manyetik Rezonans Görünteleme

MRKNS: Metisiline Dirençli Kogülaz Negatif Staphylococcus

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

MRSE: Metisiline Dirençli *Staphylococcus epidermitis*

MSKNS: Metisiline Duyarlı Kogülaz Negatif Staphylococcus

MSSA: Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*
NBA: Nedeni Bilinmeyen Ateş
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
PCP: *P.jiroveci* pnömonisi
PNL: Polimorfonükleer Lökosit
PRSP: Penisilin Dirençli Pnömonokok
PTZ: Piperasilin/tazobaktam
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RSV: Respiratuvar Syncitial Virüs
SCF: Sefaperazon/sulbaktam
SSE: Solunum Sistemi Enfeksiyonları
SSS: Santral Sinir Sistemi
SSSE: Santral Sinir Sistem Enfeksiyonları
SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
TEC: Teikoplanin
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
USG: Ultrasonografi
ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonları
VAN: Vankomisin
VOR: Vorikonazol
VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok
VZV: Varicella Zoster Virüs
YRBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nötropeni ilk olarak 1966 yılında ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanmış olan bir tablodur (1). Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni; nötropenik bir hastada oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38-38.2^\circ\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ise febril nötropeni olarak tanımlanmıştır (2-5).

Nötropenik hastalarda ateş, enfeksiyonun en önemli hatta bazen tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Konak savunmasındaki defektler sonucunda enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara karşı yeterli inflamatuvar yanıt oluşmadığından, enfeksiyona ait belirti ve bulgular bu hastalarda saptanamamakta veya silik görülmektedir. Ajan patojenler sıklıkla endojen kaynaklı ve/veya polimikrobiyal olmaktadır. Ancak bu bilgilere rağmen genellikle enfeksiyon odakları veya etkenleri bir çok zaman tespit edilememektedir (2-7).

Febril nötropeni hematolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılan hastalarda, sitotoksik kemoteröpatiklerin yaygın ve yoğun kullanılmasından sonra ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir klinik tablo olup, geliştirilen kılavuzlar sayesinde tedavi edilmeye başlanılmıştır (2-7).

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nötropenik atakları hedef alan çalışmamızda bu hastalardaki enfeksiyon odakları ve etkenleri, ampirik başlanan antibakteriyel tedaviler ve yanıt oranları, tedavi modifikasyonları ve bu modifikasyonlara alınan yanıtlar, ilaç yan etkileri açısından değerlendirildi. Böylece hastalarda gelişen febril nötropenik ataklarda, antimikrobiyal tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, sınıflandırılması ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızın sonuçlarının, nötropenik hastalardaki enfeksiyonların erken tanımlanması ve gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulması konusunda katkı sağlayacağı, elde edilen verilerin hastaların takip ve tedavilerinin en uygun şekilde yapılabilmesine ışık tutacağını düşünmekteyiz.

* "Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri ve Antimikrobiyal Tedavilerin Retrospektif ve Prospektif Olarak İrdelenmesi" isimli, tez çalışmasına 14.02.2008 tarih ve 3/05 sayı numarası ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Fonu tarafından desteklendi.

2. GENEL BİLGİLER

Febril nötropeni (FEN) ilk kez 1966 yılında Bodey tarafından tanımlanmış bir sendromdur (1). Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanan bu durum, sıklıkla hematolojik maligniteli hastalarda, özellikle kemoterapi sonrası gelişip immünsupresif hastalarda kendini sınırlayıcı benign ataklardan hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar ilerleyebilen bir klinik tablodur. Kanseri tedavisinde sitotoksik kemoterapinin artan kullanımı sonucunda nötropenik ateş ve enfeksiyonlar önemli bir klinik sorun haline almıştır (2-4).

Yoğun kemoterapi protokolleri ve başarılı kök hücre nakli uygulamaları, trombosit transfüzyonları, koloni stimülan faktör kullanımı, santral kateter kullanılması, geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta; hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın, tüm bu uygulamalar sonucu immünsupresif geçirilen süre uzamakta ve bununla ilişkili olarak da çok

sayıda enfeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojen kanser hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (2, 4).

1. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA TANIMLAR ve RİSK BELİRLENMESİ

1.1 Ateş Tanımı

Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0\text{--}38.2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır (2, 5).

1.2 Nötropeni

Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlardır. Nötropenik hastada derin nötropeni (nötrofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir. Bazı hastalarda lökosit sayısı çok yüksek olabilir, ancak bunlar blastik seri

hücreleri olup normal nötrofil fonksiyonlarına sahip değildirler. Bu nedenle genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve lökosit sayısı çok yüksek olan hastalar da nötropenik kabul edilebilir. Hastaların lökosit ve nötrofil sayısı cihaz sonucu ile değil, doğrudan gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır (2, 5).

1.3 Enfeksiyon Kategorileri

FEN hastalarının değerlendirilmesinde ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (2, 5).

Nedeni bilinmeyen ateş: Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon.

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

1.4 Febril Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi

Kemoterapötik ilaçların kemik iliğini baskılaması sonucu ortaya çıkan nötropeni, malignitesi olan hastalarda enfeksiyona zemin hazırlayan en önemli faktördür. Enfeksiyonun sıklığı ve şiddeti nötropenin derinliği ve uzaması ile ilişkilidir (2, 6). Ayrıca altta yatan hastalığa bağlı veya kemoterapi sonucu gelişebilecek nötrofillerdeki fonksiyon bozuklukları da enfeksiyona eğilimi artırır. Kemoterapi uygulamalarının önemli komplikasyonlarından biri olan mukozit de enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Mukozit ağız başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemde oluşabilmektedir. Mukoza bütünlüğünün bozulması bakteri, fungus ve virüslerin lokal invazyonuna zemin hazırlayarak, ağız içinin FEN olgularında önemli bir enfeksiyon odağı haline gelmesine neden olur. Bulantı, kusma ve epigastrik yakınmaların yoğun olarak görüldüğü bu hasta grubunda antiasit, H₂ reseptör blokerlerinin ve proton pompa inhibitörlerinin sık kullanılması da midenin doğal asit bariyerini ortadan kaldırarak barsakların hastane ortamından alınan dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Kemoterapi sonrası mukoza

bütünlüğünün bozulması ile birlikte, özellikle Gram negatif enterik çomaklar ve *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere diğer Gram negatif çomaklar translokasyon ile kana karışarak bakteremi ve sepsise neden olabilirler (2, 4, 6). Trombositopeni, hastanın beslenme durumu, diyabet gibi altta yatan diğer hastalıklar da enfeksiyon riskini arttıran risk faktörleridir (4).

Nötropenik ateşli hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında olmadığından; hastane izlemi gereksinimi ve/veya seçilecek antibiyotikler, bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma gerekliliği doğurmuştur. Değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılıkta olmamasına ve geliştirilmelerine gereksinim olmasına rağmen, risk gruplarının belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem MASSC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skora yöntemidir. MASCC skoru, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresiyle ilişkili değildir. Bu sistemde en yüksek skor teorik olarak 26'dır. $\text{Skor} \geq 21$ ise hasta düşük riskli olarak kabul edilir (7, 8). Febril atak gelişen hastalarda kullanılan MASSC kriterleri tablo 1'de belirtilen skora ile hesaplanmaktadır.

Tablo 1: MASCC kriterleri

Özellik	Skor
FENye bağlı semptomların yaygınlığı*	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60 **	2

* Yalnızca biri seçilmeli

** 16 yaş ve altı için kullanılmaz

MASCC skorlamasına göre düşük-yüksek riskli FEN hasta tanımı: MASCC skorunun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.

Düşük riskli FEN hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir. MASCC skoru ≥ 21 olan düşük riskli hastalar aşağıdaki durumlarda ayaktan oral tedavi alabilir (2, 7, 8).

- ✓ Oral alımı engelleyen durum olmaması (Bulantı-kusma, mukozit gibi)
- ✓ Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken komorbidite olmaması
- ✓ Hastaneye kısa zamanda ulaşabilecek durumda olması
- ✓ Hastanın ayaktan ve oral tedaviye uyumluluğu açısından güvenilirlik
- ✓ Düşük riskli iken yatırılarak intravenöz (IV) tedavi sonrası ateşi düşen, klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş olan enfeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen ve oral alabilecek olan hastalar
- ✓ Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen, enfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen ve bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

Bu kriterlere uymayan ve MASCC skoru ≤ 21 olan hastalar **yüksek riskli** hasta olarak kabul edilir ve bu hastalar hastanede parenteral tedavi uygulanarak izlenmelidir. Tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir (2, 7, 8).

1.5 Kateter ile İlişkili Enfeksiyon Tanımları

Bu hastalarda kateterle ilişkili enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Aşağıda kateter enfeksiyonu ile ilgili tanımlamalar yapılmıştır (9, 10).

1.5.a Kolonize kateter: Klinik bulgu olmadan, kateter ucu, subkütan kateter segmentinden alınan kültürlerde ≥ 15 cfu (colony-forming unit) (semikantitatif kültür) veya $> 10^3$ cfu (kantitatif kültür) mikroorganizma üremesi veya kateter birleşme yerinde mikroorganizma üremesi.

1.5.b Çıkış-yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinin < 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon veya pürülan akıntı olması durumudur. Birlikte ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanabilir.

1.5.c Cep enfeksiyonu: Portlu kateterlerde, rezervuar üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan akıntı saptanması durumudur.

1.5.d Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca > 2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet ve endürasyon saptanması olarak tanımlanır.

1.5.e Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu: İntravasküler kateteri olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteremi/fungemi ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) saptanması ve kateter dışında başka bir enfeksiyon kaynağının bulunmamasıdır. Aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir:

- ✓ Periferik kan kültürü ve kateterden alınan semikantitatif (>15 cfu/kateter segmenti) veya kantitatif kültürden (>10³ cfu/kateter segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı türden ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip)
- ✓ Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde santral venöz kateter (SVK)/periferik kan kültüründeki üreme oranının $\geq 5/1$ olması
- ✓ Santral venöz kateterden alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla >2 saat erken üreme saptanması.

1.5.f Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik enfeksiyon: İnfüzyon materyali ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi.

1.6 İnvaziv Fungal Enfeksiyon Tanımları

Son yıllarda hematolojik maligniteli hastalarda uygulanan kemoterapilere bağlı yoğun immunsupresyona bağlı olarak invaziv fungal enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu konuda 2002, 2005 ve 2008 yıllarında uluslararası ayrıntılı tanımlar yapılmıştır (11, 12, 13).

2008 yılında invaziv fungal enfeksiyonların tanımlanmasında European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) kriterleri tanımlandı (14). EORTC/MSG çalışma grubuna göre kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri tablo 2’de gösterilmektedir.

EORTC/MSG çalışma grubuna göre yüksek olası (probable) ve olası (possible) invaziv fungal enfeksiyon tanısı ise temel olarak konak faktörü, klinik ve mikolojik kriterler olmak üzere üç kriter göz önüne alınarak koyulmaktadır. Yüksek olası invaziv fungal enfeksiyon tanısı için bir konak faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter; olası invaziv fungal

enfeksiyon tanısı için ise mikolojik faktör yokluğunda bir konak faktörü ve bir klinik kriter varlığı gerekmektedir. Yüksek olasılıklı fungal enfeksiyon kriterleri tablo 3’de gösterilmektedir (14).

Tablo 2: Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri (14)

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

Tablo 3: Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri

Konak faktörü
• Nötrofil sayısının <500 nötrofil/mm³ olması ve nötrofeninin >10 gün olması • Allojeneik Kök hücre nakli alıcısı olmak • Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre en az 0.3 mg/kg/gün dozda) • Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı tedavi (Monoklonal antikor ya da nükleozit analogu; almak siklosporin, TNF-alfa blokörleri, alemtuzumab gibi) • Ailesel ciddi immün yetmezlik (kronik granülatöz hastalık ya da ciddi kombine immün yetmezlik gibi)
Klinik kriterler
<u>Alt solunum yolu enfeksiyonu</u>
Bilgisayarlı tomografi (BT)'de aşağıdaki bulgulardan en az birinin saptanmış olması, • Çevresinde halo isareti olsun/olmasın, yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon • Hava-hilal bulgusu • Kavite
<u>Trakeobronşit</u>
Bronkoscopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak ya da skar varlığı
<u>Sinonazal enfeksiyon</u>
Görüntülemde sinüzit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, • Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil) • Siyah skar içeren nazal ülserasyon • Paranasal sinüslerden kemik bariyerlere ya da orbitaya uzanım gösteren lezyon
<u>Santral Sinir Sistemi enfeksiyonu</u>
Aşağıdakilerden en az birinin varlığı, • Görüntülemde fokal enfeksiyon varlığı • Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ya da BT'de meningeal tutulum
<u>Dissemine kandidiyazis</u>
Son iki haftada gelişen kandidemi ataku sonrası aşağıdakilerden en az birinin varlığı, • Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler • Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon
Mikolojik kriterler
<u>Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi ya da kültür)</u>
Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örneklemesi ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı • Küf düşündüren fungal eleman varlığı • Kültürde küf üremesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes ya da Scedosporium türleri)
<u>İndirekt testler (antijen ya da hücre duvar elemanı araştırılması)</u>
Aspergilloz • Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da BOS'ta galaktomannan antijeni saptanması • Serumda beta-glukan saptanması

2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ETKENLERİ

FEN hastalarının en az yarısında tanımlanmış veya tanımlanamamış gizli bir enfeksiyon vardır. Nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olan hastaların da en az 1/5'inde bakteremi vardır. FEN atağın başlangıcında bakteriler etken iken, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası sekonder enfeksiyonlardan sıklıkla funguslar sorumludur. Funguslar aynı zamanda primer enfeksiyona da neden olabilirler. FEN ataklarda sık karşılaşılan bakteriler Tablo 4'de gösterilmiştir (7, 15).

Tablo 4: FEN ataklardan en sık izole edilen etkenler

Gram pozitif mikroorganizmalar	Gram negatif mikroorganizmalar	Anaerob mikroorganizmalar
Stafilokoklar	<i>Escherichiacoli</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Clostridium spp.</i>
<i>S. epidermidis</i> ve diğerleri)	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
Streptokoklar	<i>Proteus spp.</i>	<i>Propionibacterium spp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	
Viridans streptokoklar	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	
<i>Corynebacterium spp.</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		

FEN hastalarında en sık enfeksiyon kaynağı gastrointestinal sistemdir. Kemoterapi sonucu ortaya çıkan mukozal hasar mikroorganizmaların invazyonuna neden olur. Sonuçta endojen bakterilerin yol açtığı bakteremiler meydana gelir. Bunun yanı sıra deri bütünlüğünün bozulmasına yol açan kalıcı kateterler de mikroorganizmalar için sık karşılaşılan giriş yeridir. 1980'lerden itibaren FEN hastalarının bakteremilerinde etken dağılımı Gram negatif mikroorganizmalardan Gram pozitif mikroorganizmalara değişim göstermiştir. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) verilerine göre 1970'lerde, bakteremilerde Gram negatif mikroorganizmalar %70 oranında iken, 1980'lerin sonunda, Gram pozitif mikroorganizmaların oranı %70'lere yükselmiştir (16). EORTC- IATG (International Antimicrobial Therapy Group) nin 1985–2000 yılları arasında yaptığı çalışmada da Gram pozitif mikroorganizmaların arttığı gözlenmektedir (17, 18). Kanser tedavisinin daha yoğun yapılması sonucunda oluşan şiddetli oral mukozit ve diyare mukozal bariyerlerde

hasara yol açarak Gram pozitif oral floranın enfeksiyona yol açma riskini arttırmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında kalıcı intravenöz kateterlerin kullanılması stafilokokal enfeksiyonların sıklığını artırmaktadır (19).

FEN hastalarında bakteriyolojik spektrum değişikliği ile birlikte etkenlerin direnç paternlerinde de değişimler meydana gelmiştir. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli streptokoklar, glikopeptidlere dirençli enterokoklar, bazı stafilokoklarda glikopeptidler için minimal inhibitör konsantrasyon değerinin yükselmesi, yeni beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli *P.aeruginosa*, intrensek dirence sahip *S. maltophilia* ve *Burcholderia cepacia*, Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) yapan *E. Coli* ve *K. pneumoniae* bu direnç paternindeki değişime örnek olarak verilebilir.

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), tüm dünyada hem kolonizasyon hem de enfeksiyon etkeni olarak gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. VRE bakteremileri öncelikle barsak kolonizasyonu sonrasında gelişmektedir (20).

S. maltophilia, FEN hastalarında son yıllarda görülme sıklığı artan bir bakteridir. Kendine özgü direnç paternine sahip olup, nötropeni, santral venöz kateter kullanımı, kinolon, aminoglikozid, sefalosporin ve karbapenem tedavileri *S. maltophilia* enfeksiyonları için risk faktörleridir. karbapenemlere dirençli, kotrimaksazole duyarlıdır (21, 22, 23).

FEN hastalarında en sık görülen viral etkenler HSV (Herpes Simplex Virüs), VZV (Varicella Zoster Virüs) ve CMV (Cytomegalovirüs)'tür. Kemoterapi alan hastalarda HSV stomatiti görülür. HSV özafajiti makroskopik olarak Kandida enfeksiyonuna çok benzer ve ancak histopatoloji ve kültür ile ayırt edilebilir.

3. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA SİSTEMLERE GÖRE FIRSATÇI ENFEKSİYON ETKENLERİ

3.1. Kandida Enfeksiyonları

Kandidalar iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkarlar (24).

- 1) Akut Hematojen Kandidiyazis
- 2) Kronik Dissemine Kandidiyazis

Akut Hematojen Kandidiyazis: En yaygın görülen klinik formudur. Olguların büyük kısmında etken *Candida albicans*'dır. *Candida tropicalis* daha az sıklıkta etken olmasına rağmen, zaman zaman *C. albicans* ile yer değiştirdiği. *Candida crusei* enfeksiyonunun flukonazol tedavisi almayan hastalarda da görülebilmesine karşın, insidans artışında flukonazol kullanımının rolü olduğu ileri sürülmektedir *Candida parapsilosis* enfeksiyonu ise total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı veya kateter ile ilişkilidir. *Candida guilliermondii*, *Torulopsis glabrata* ve *Candida lusitanae* ise nadiren fungemi yaparlar. Multipl kandidal fungemi ise yaygın değildir. Tanıda laboratuara testlerinin faydası sınırlıdır. Otopsi ile kandidiyazis olduğu kanıtlanmış hastaların yalnızca 1/3'ünde kan kültürlerinde pozitiflik saptanmıştır. Nötropenik hastalarda kan kültürünün bir kere pozitif olması mortalitenin yüksek olması nedeni ile anlamlı kabul edilmelidir. Farklı şekillerde yorumlamak mümkünse de kandidemi, özellikle nötropenik hastalarda dissemine kandidiyazisin bir işareti olarak kabul edilebilir (25). Bu nedenle nötropenik hastalarda klinik bulguların yorumlanması çok önemlidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen ateşin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, hipotansiyon, miyalji ve makülopapüler deri lezyonlarının ortaya çıkması akut hematojen kandidiyazisi düşündürmelidir. Akut hematojen kandidiyazisin majör komplikasyonlarından biri orbital ağrı, görme bulanıklığı, skotoma, fotofobi ve görme kaybı ile seyreden endoftalmitdir. Roth lekelerine benzer ve vitröz sıvı içine yayılan lezyonlar oldukça anlamlıdır (13, 24, 25).

Kronik Dissemine Kandidiyazis: Hasta nötropeniden çıkıncaya kadar fark edilmez (13, 25). Erken bulgular tekrarlayan yüksek ateş ve alkalin fosfatazdaki artıştır. Hepatik, splenik, renal veya pulmoner apseler bilgisayarlı tomografi taraması ile gösterilebilir. Teşhiste karaciğer

biyopsisinde fungusun histopatolojik olarak gösterilmesine rağmen biyopsi dokusundan yapılan kültürde genellikle üreme olmaz.

Malassezia furfur lipofilik kütanöz bir saprofit, özellikle total parenteral nütrisyon ile beslenen debil hastalarda fungemiye yol açabilir. Total parenteral nutrisyon (TPN) solüsyonlarına zeytinyağı ilavesi *M. furfur* izolasyonunu kolaylaştırır. İzlenecek yol enfekte kateterin çıkarılması, TPN'nin kesilmesi ve antifungal tedavi başlanmasıdır. Fatal olgularda pulmoner tutulum bildirilmiştir (26). Trichosporonosis başlıca *Trichosporon beigelii*'ye bağlı olup deri lezyonları nekrotik ülserlerle karakterizedir, bunun dışında oluşturduğu tablo kandidiyazis'e çok benzer. Renal tutulum sıklıkla görülür ve bunu renal yetmezlik takip eder. Kriptokok antijen testi düşük titrede (1/32'den küçük) pozitifdir ve bu tanıda yardımcı olabilir. Trichosporonosis nötropenik hastalarda genellikle ölümcül seyreder (27).

3.2 Fırsatçı Bakteremi

Bakteremi antineoplastik sitotoksik kemoterapiye bağlı ortaya çıkan en yaygın komplikasyondur. Nötropeni süresi dominant risk faktörüdür.

Kan kültürlerinde üreyen koagülaz-negatif *Staphylococcus* türleri ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) genellikle kontaminasyon olarak kabul edilse de, intravenöz kateterler bu bakteriler için giriş kapısı olabileceğinden etken olarak kabul edilebilmektedirler. Hücrel immünitesi bozulmuş hastalarda *Salmonella* enfeksiyonları görülebilir ve ciddi seyreder. Tek başına bakteremi veya birlikte seyreden lokal enfeksiyonlar, enterit gibi tablolar yapabilir (28). *Corynebacterium jeikeium* rektal, inguinal ve aksiller bölgede kolonize olan lipofilik saprofit bir bakteridir. En sık hematolojik malignite olmak üzere malignitesi olan, hastanede uzun süre kalan ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi olan kişilerde kolonize olur. *C. jeikeium* sepsisi enfekte perianal fissür, kemik iliği biyopsisini takiben gelişen selülit ve kateter takılan bölgeden kaynaklanabilir. Kateter uygulamasına bağlı gelişen sepsis granülositopenik hastalarda daha yaygındır. Hemorajik veya eritematöz papüler döküntüler, nekrotik lezyonlar ve yumuşak doku apseleri *C. jeikeium* sepsisine sekonder gelişen cilt lezyonlardır. *C. jeikeium* penisilin ve sefalosporinlere yüksek oranda dirençlidir, fakat glikopeptidlere duyarlıdır (20, 21).

Bacillus türleri ve *Mycobacterium fortuitum* kanser hastalarında kateterle ilişkili diğer fırsatçı enfeksiyonlardır (29). *Rothia dentocariosa*, *Capnocytophaga* türleri, *Leptotrichia*

buccalis, *Eikenella corrodens* ve *Stomatococcus mucilaginosus* normal ağız florasında bulunan bakterilerdir ve oral mukozit ve ülserasyonu olan nötropenik hastalarda bakteremi yapabilirler.

3.3 Fırsatçı Pulmoner Enfeksiyonlar

Lokal ve sistemik savunma mekanizmalarında hasar oluşması inhale edilen mikroorganizmalara karşı akciğerleri savunmasız hale getirir. Bu nedenle immün sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner enfeksiyonlar oldukça sık görülür (30, 31). Nötropenik hastalarda öksürük ve balgam gibi pulmoner enfeksiyonlara özgü semptomlar yoktur ve 1/3'ünden fazlasında raller ve konsolidasyon bulguları olmaz.

İmmünsüprese hastada başlıca *Aspergillus* spp.'ye bağlı invaziv aspergillosis en sık görülen mortal seyirli enfeksiyonlardandır. Enfeksiyon riski nötropeninin süresine bağlı olarak artar. Aspergillosis'in görüldüğü iki ana bölge akciğerler ve paranazal sinüslerdir. İnvaziv aspergillosis epidemilerinin çoğunun hastanedeki inşaat çalışmaları ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgular geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen dirençli veya nükseden ateş, plöritik göğüs ağrısı ve kuru öksürüktür. Dispne ve hipoksemi daha geç ortaya çıkar ve geniş çaplı invazyon ile birlikte kötü prognozunu göstergesidir; nazal akıntı, epistaksis, yüzde ödem ve hassasiyet de sinüs tutulumunu göstermektedir. BT standart radyografiden üstündür ve ilk şüphede yapılmalıdır. Radyolojik bulgular kavitasyon ve diffüz pulmoner tutulumla eğilimle birlikte soliter veya multipl nodüler lezyonları ve üçgen şekilli (triangüler) periferik infiltrasyonları içerir. Bunların dışında en sık (%10–15) Santral sinir sistemi (SSS) tutulur (32).

Mucormycosis aspergillosise benzer klinik bulgular gösterir, ancak daha nadir görülür ve daha ölümcül seyreder; Coccidioidomycosis, Histoplasmosis ve Blastomycosis Kuzey Amerika ve Afrikada coğrafi olarak iyi tanımlanmış bir alanla sınırlıdır. Endemik bölgelere seyahat veya bu bölgelerde yaşama öyküsü önemlidir. Çünkü pulmoner enfeksiyon uzun süre sessiz seyrederken immün süpresyon durumunda reaktif olabilir (13).

Fusariosis ve Pseudallescheriasis türleri aspergillosis ve mucormycosise çok benzer bir fırsatçı pnömoni meydana getirirler, fakat fusariosiste deri makülopapüler lezyonları daha sıktır ve nekrotik ülserler meydana getirebilir (13).

P. jiroveci pnömonisi (PCP) hücrel immün yetmezlikli kanser hastalarında gittikçe daha sık görülmektedir. PCP hücrel immün yetmezliği olan hastalarda kendisini ateş, kuru öksürük ile birlikte ilerleyici hipoksemi ve dispne ile gösterir. Ateş ve dispne akciğerdeki infiltratlardan bir kaç gün önce ortaya çıkabilir. Olguların üçte birinde akciğer grafisi normal olabilir. Akciğer radyografisinde, lokalize infiltrasyonlar ve pnömatoseller de görülebileceği gibi klasik olarak diffüz interstisyel pulmoner infiltrasyon görülür. Bronkoalveoler lavaj teşhis için güvenli ve duyarlı bir yöntemdir. Tanı bronkoalveolar lavaj sıvısının sitosantrifüj preparatlarında kist veya trofozoidlerin gösterilmesi ile konur (30, 33).

CMV pnömonisi kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar ve nötropenik ateşli hastalarda gelişir. Öksürük, ateşli ve difüz pulmoner infiltrasyon sık görülen bulgulardır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CMV pozitifliğini gösteren kahverengi-sarı tabakanın görülmesi (buffy-coat) önemli bir bulgudur. CMV interstisyel pnömonisi, pansitopeni, hepatit ve gastrointestinal ülserasyonu içeren klinik bir sendromun parçası olabilir. Antijen tayini ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi daha yeni yöntemler ile daha hızlı tanı konulabilmektedir. Yeni çalışmalarda CMV'nin idrar ve boğazda saptanması ve/veya bronkoalveoler lavajda kahverengi-sarı tabaka varlığında gansiklovir kullanımı önerilmektedir (34, 35).

Adenovirus pnömonisi kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilen hastaların %5'inde bildirilmiştir. Genellikle bilateral ve interstisyel tutulum olup %20 vakada plevral effüzyon vardır. Difüz tutulumda fatal hepatit görülebilir Konjuktivit tanıda bir ipucu olabilir. Hematüri görülebilir (36).

HSV ve Herpes zoster'e bağlı pnömoni asiklovirin tedaviye girmesinden beri çok nadir görülmektedir. %90 olguda pnömoninin başlangıcında mukokütanöz lezyonlar vardır. Endotrakeal entübasyonlu hastalarda enfeksiyonun sekonder kontakt yayılımı ile fokal veya multifokal pnömoni meydana gelir. Difüz interstisyel pnömoni sistemik HSV enfeksiyonunun bir parçası olarak ortaya çıkar. Herpes zoster pnömonisi döküntülerin başlangıcından 1-6 gün sonra meydana gelir. İmmüsupresif hastalarda respiratuvar syncitial virüs'e (RSV) bağlı ciddi ve ölümcül pnömoni meydana gelebilir ve mortalite kemik iliği transplant alıcılarında %66 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (35, 36).

Tüberküloz reaktivasyonun daha sık görülmesine rağmen, enfeksiyonun başka bir kaynaktan yeniden alınması da olasıdır. Tüberküloz hematolojik maligniteler içinde Hodgkin

lenfomada daha sık görülür. Şüphelenilen olguların çoğunda akciğer grafilerinde apikal infiltrasyonlar ve kavitasyona gidiş görülür. Nadiren yaygın granülomlarla ortaya çıkar ve yanlışlıkla metastaz zannedilebilir. Milier tüberküloz çok nadirdir ve lösemik hastalarda görülme eğilimindedir (37).

Nocardiosis, başlıca *Nocardia asteroides*' e bağlı oluşan nadir görülen bir pulmoner enfeksiyondur. Lösemi ve lenfomada daha sık görülmekle beraber son zamanlarda solid tümörlü hastalarda da muhtemelen yoğun kemoterapiye bağlı olarak görülmektedir. Pulmoner Nocardiosis'in radyolojik görünümü değişkendir. Soliter veya çok sayıda kavitasyonlar, difüz bronkopnömoni, retikülonodüler infiltrasyonlar veya ampiyeme yol açabilir; genellikle üst lob tutulur. Pnömoni sırasında nodüler subkütan lezyonlar ve serebral apse bulunabilir (38).

Legionellosis nozokomiyal pnömonilerin yaklaşık %5,9'unu oluşturur. Kaynak genellikle hastanelerin kontamine soğuk hava depoları ve su depolarıdır. İmmün yetmezlikli hastalarda Legionellosis'e yakalanma riski yüksektir. Başlıca septomlar, nisbi bradikardiyle beraber yüksek ateş, bulantı, ishal, baş ağrısı ve mental durum değişiklikleri gibi akciğer dışı bulgulardır. Radyolojik bulgular değişkendir. Tek veya multilober konsolidasyon, akciğer apseleri ve ampiyemi içerir. Laboratuvar bulguları hiponatremi, hipofosfatemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, proteinüri ve mikroskopik hematüridir. Tanı balgam veya bronkoalveoler lavaj kültürü, floresan antikör testi, serum antikör tayini veya üriner antijen tayini ile konulur. Tedavi edilmezse immün yetmezlikli hastalarda %25-80 oranında mortalite görülür (38).

Rhodococcus equi, atlarda süpüratif akciğer enfeksiyonları yapan evcil hayvan patojenidir. Ciddi hücresel immün defekti olan transplant alıcıları, lenfoma ve immünsüpresif tedavi alan hastalar evcil hayvanlarla temas ettiğinde bu tip pnömoni için risk taşırlar. Hastalık üst lobların kavitasyonu ile mikobakteriyel enfeksiyonu taklit eder. Mortalite oranı %20'dir. Organizma esas olarak intraselüler bir parazittir ve hücre içine penetre olan antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (36, 38).

FEN ataklarında immunsupresyonun tipine göre sık görülen pnömoni etkeni mikroorganizmalar tablo, klinik seyir ve radyolojik görünüme göre enfeksiyon ve enfeksiyon dışı olası pnömoni etkenleri tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: İmmüsupresyonun tipine göre sık görülen pnömoni etkeni mikroorganizmalar

	Nedeni	Olası Etkenler
Nötropeni	Hematolojik maligniteler	Bakteriler; <i>Pseudomona</i> spp., <i>E.Coli</i>
	Kemoterapi	Fungal etkenler; <i>Aspergillus</i> <i>P.jiroveci</i> Viral etkenler; CMV
Hücreyel	Lenfoma	Mikobakteriler Viral etkenler; CMV <i>P.jiroveci</i> Parazitler; Toksoplazma Bakteriler (<i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Nocardia</i>) Fungal etkenler
Humoral	KLL	Kapsüllü bakteriler; Pnömonokok, <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	Multipl myelom	

Tablo 6: Klinik seyir ve radyolojik görünümüne göre enfeksiyon ve enfeksiyon dışı olası pnömoni etkenleri

	Enfeksiyon		Enfeksiyon dışı
	Akut	Subakut	
Fokal konsolidasyon	Bakteri	Fungal etkenler	Phantom Tümör
		<i>Nocardia</i>	Pulmoner ödem
		Mikobakteriler	Tümör
		<i>P.jiroveci</i>	Pulmoner tromboemboli
		Viral	Pulmoner enfarkt
Nodül	Bakteri	Fungal etkenler	Atelektazi
		<i>Nocardia</i>	Tümör
İntersitisyel	CMV	RSV	Organize pnömoni
	PCP	Milier Tbc	AC ödemi
			DAH
			IPS
			Lösemik tutulum
			İlaç Reaksiyonu
			BO
			Radyasyon pnömonitis
Kavite	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Nocardia</i> spp.	Malignite
	<i>S. aureus</i>	Tüberküloz	Septik emboli
	<i>Legionella</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp.	
	<i>P.aeruginosa</i>		

3.4 Fırsatçı Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Altta yatan hastalık ve konak savunma mekanizmasındaki hasarın ne olduğunun bilinmesi, santral sinir sistemi enfeksiyon (SSSE)'lerinden sorumlu organizmaların tahminine imkan verir. Hücrel immünite defekti olan hastalarda *L.monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *C.neoformans*, *N. asteroides* ve Polyomavirus'ler, menenjit, meningoensefalit veya beyin apseleri yapabilen fırsatçı ajanlardır.

L. monocytogenes kanser hastalarında en sık görülen fırsatçı SSSE etkenidir. Gıda kaynaklı bir hastalıktır ve süt ürünleri, et, yumurta ve bazı sebzeler suçlanmıştır. Menenjit, meningoensefalit ve daha az olarak da beyin apselerine yol açabilir. Bakteremi SSSE'lu hastalarda sıklıkla vardır. Mikroorganizma BOS'da az miktarlarda bulunur, Gram boyama negatif olabilir (39).

C. neoformans, kanserli hastalarda ikinci sıklıkta görülen fırsatçı SSSE etkenidir. Lenfoma hastalarında daha sık görülür. Çini mürekkebi yöntemiyle BOS'da maya gösterilmesi, kültürde izolasyon ve *Cryptococcus* antijenlerinin saptanması tanıda altın standarttır (40, 41).

Toksoplazmoz genellikle immünsüpresyona bağlı latent enfeksiyon reaktivasyonu olarak karşımıza çıkar. BOS'daki tek değişiklik proteinin orta derecede yükselmesi olabilir; mononükleer pleiositoz sıklıkla yoktur. Parazit, santrifüje edilmiş BOS 'da giemsa boyamasıyla gösterilebilir. IgG antikor titresindeki dört kat artış ve BOS Toxoplazma IgG antikorlarının gösterilmesi aktif hastalık için bir göstergedir. Kranial BT taramasında genellikle nodüler "ring-enhancing" tipi lezyonlar görülür. MRG ile BT ile gösterilemeyen lezyonlar saptanabilir. Mortalite %30-62 arasında değişir (42).

Progressif Multifokal Lokoensefalopati, insan Polyomavirus JC'nin yol açtığı demiyelinizan bir hastalıktır. Başlıca Hodgkin hastalığı ve kronik lenfosit lösemide görülür. Hemianopsi, hemiparezi ve demanstan oluşan klasik triad ile BT'de kontrast artışının olmaması ve hücrel immün defekti olan bir hastada virüse karşı IgG antikorlarının varlığının gösterilmesi tanıyı güçlendirir. Kesin tanı beyin biyopsisi ile konulabilir. Prognozu kötü ve tedavisi olmayan bir klinik tablodur (43).

4. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA TANI YÖNTEMLERİ

Nötropenik bir hastada inflamasyona ve enfeksiyona ait semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. FEN hastalarının değerlendirilmesi esnasında ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve tanı yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle yapılması ve dikkat edilmesi gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

4.1 Anamnez ve Fizik Muayene

FEN hastası ile karşılaşıldığında ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın yakınmaları ayrıntılı olarak sistemlere göre sorgulanmalıdır (kullanılan ilaçlar, ilaç allerjisi olup olmadığı, odinofaji, perineal ağrı, deri döküntüsü, ishal, diş problemleri, genitoüriner sisteme ait yakınmaları, postnazal akıntı, burun tıkanıklığı, öksürük, balgam, vs....).

Fizik muayenede her sistem ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Periodonteum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri, kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları, göz dibi muayenesi mutlaka değerlendirilmelidir (2, 7, 44).

Anemi olan hastalarda inflamasyon belirti ve bulguları siliktir ya da olmayabilir. Bu nedenle endurasyon, eritem, püstül gibi bulgular olmaksızın deri enfeksiyonları; balgam, dinleme bulguları, akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın pulmoner enfeksiyonlar; dizüri, piyüri olmaksızın idrar yolu enfeksiyonları; meningeal irritasyon bulguları ve BOS bulguları olmaksızın menenjit; fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir (2, 7, 44).

4.2 Temel Laboratuvar Testleri

FEN hastası izleminde tam kan sayımı ve rutin biyokimya testleri: Kan üre azot (BUN), kreatinin, elektrolitler, transaminazlar{Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT)}temel laboratuvar testleri arasındadır. BUN, kreatinin ve elektrolitler tedavi süresince en az üç günde bir, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa her gün tekrarlanmalıdır (2, 7, 45).

4.3 Mikrobiyolojik İncelemeler

FEN hastalarında klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etiyolojik ajanlar çeşitli olup, izolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler enfeksiyon etkeni olabilir. Mikrobiyolojik incelemeler için örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle mümkün olmayabilir. Hastaların trombositopenilerinin olmasından dolayı invaziv tanısal yaklaşımların yapılmasında problemler olmaktadır. Normal floradaki mikroorganizmalar nötroopenik hastalarda enfeksiyona neden olabileceğinden klinisyen ve mikrobiyoloji laboratuvar diyalogu önemlidir.

Laboratuvar, nötroopenik hasta materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PNL) aranmaması gerektiğini bilmeli, PNL görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır (2, 15, 46–50).

FEN hastalarında önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler; hastanın özelliklerine bakılmaksızın; kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü ve hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS vb...) alınmalıdır (2, 15, 46–50).

4.3.a Kan Kültürleri

FEN hastalarında karşılaşılan en ciddi enfeksiyonlar, primer enfeksiyon odağı olsun olmasın kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Bakteremi varlığında, özellikle kompleks bakteremilerde (klinik odak varlığında) bu hastalarda mortalite artmaktadır Bu nedenle FEN hastalarda bakteremi gelişim riskini ve varlığını belirlemek erken ve etkin ampirik tedavi seçiminde önemlidir (51, 52, 53).

Bir bakteremi dönemi, bakteremik atak olarak olarak isimlendirilir. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni bakteremik atak olarak tanımlanır. Bununla beraber; bir hastada, aynı odaktan aynı organizmanın iki izolasyonu arasında 72 saatten daha uzun zaman geçmiş olsa bile, tek atak olarak değerlendirilir (54–57) Her kan kültürü sonucu; anamnez, bulgular, vücut ısısı, klinik seyir ve diğer odaklardan alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürleri sayısına göre değerlendirilir. Semptom ve klinik belirti yokluğunda kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilir. Pozitif kan kültürü, klinik olarak önemli ise gerçek bakteremi olarak tanımlanır (54–56).

Pseudobakteremi: Kontaminasyon olarak tanımlanır ve genellikle kan dolaşımı bir kaynaktan oluşmaktadır (57).

Primer bakteremi tanısı için aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır. (10, 53, 58).

1: En az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir odaktaki enfeksiyon ile ilişkili olmaması.

2: Hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), titreme veya hipotansiyondan en az birinin olması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- ✓ Ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., koagülaz negatif stafilokok (KNS) veya mikrokoklar) farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla sayıda kan kültüründe üremesi.
- ✓ İntravenöz kateteri olan bir hastada ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) en az bir kan kültüründe üremesi ve hekimin üremeye uygun antimikrobiyal tedavi başlaması.
- ✓ Kanda patojene (*H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya grup B streptokok) ait antijenin saptanması ve bu pozitif laboratuara sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması.

Katetere bağlı bakteremi, damar içi kateteri olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteremi/fungemi ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının saptanması ve kateter dışında bir enfeksiyon odağının bulunmaması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir (10):

- ✓ Periferik kan kültürü ve kateterden alınan semikantitatif veya kantitatif kültürden aynı antibiyotik duyarlılığına sahip, aynı mikroorganizmanın üretilmesi
- ✓ Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde santral venöz kateter/periferik kan kültüründeki üreme oranının $\geq 5/1$ olması
- ✓ Santral venöz kateter'den alınan kan kültüründe periferik kan kültürüne oranla >2 saat erken üreme saptanması

Sekonder bakteremi, herhangi bir anatomik lokalizasyondaki odaktan kaynaklanan bakteremilerdir (59). Laboratuar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültürlerinde aynı bakterinin izole edilmesi ile tanı konur. Damar içi kateter yerinde pürülan

trombofilebit olması veya kızarıklık, hassasiyet, pürülan akıntı ile karakterize lokal kateter enfeksiyonlarına bağlı bakteremiler de damar içi kateter enfeksiyonuna sekonder bakteremiler olarak değerlendirilir (57). Tedavide gecikme olmaması ve antibiyotik tedavisi öncesinde kültürlerin alınabilmesi için ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kültürleri alınmaya başlanmalıdır. Deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir, çünkü cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz-negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar önemli oranda etken olabilir.

Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kültürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden olmalıdır. Kan miktarı laboratuarda kullanılan kan kültürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5-1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır. Laboratuarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar şişe başına optimum 8-10 mL'dir. Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır (2, 48, 50, 60).

Mayaların kan kültüründen üretilmesi daha zordur. Kandida türlerinin izolasyonu için lizis santrifüjasyon yöntemi daha etkin olabilir. Kan kültürlerinin invaziv kandidiyazis tanısındaki duyarlılığı ortalama %50-60'tır Yavaş üreyen funguslar, *Bartonella* spp. ya da *Brucella* spp. gibi mikroorganizmalar için kan kültürlerinin uzun süreli izlemi önerilmektedir (48, 61).

4.3.b Kateter Kültürleri

Standart kateter kültür yöntemi kateterin çıkartılarak, kateter ucunun 5–7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesidir. Bu yöntemde kateterin çıkartılması önemli bir dezavantajdır. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı olmakla birlikte, oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Diğer bir yöntem eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik zamanının karşılaştırılmasıdır. Kateterden alınan az miktardaki kanın Gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi hızlı tanıda kullanılabilir (10, 62, 63).

4.3.c Sürveyans Kültürleri

Enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasındaki kolonizasyondan köken alır, bununla beraber rutin sürveyans kültürleri çok yararlı bulunmamıştır. Burun, boğaz, idrar ve rektal sürüntü örnekleri hastalık bulgusu yokluğunda anlamlı değildir. Ancak enfeksiyon kontrolü açısından burun ve boğazda metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA), penisilin dirençli pnömokok (PRSP) ya da *Aspergillus* spp. kolonizasyonu ve rektal sürüntü örneğinde *P.aeruginosa*, çoklu-dirençli gram-negatif basiller, VRE kolonizasyonunun belirlenmesi önemli kabul edilmektedir (7). Balgam örnekleri üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan çoğunlukla tanısal değildir. Solunum yolu örneği olarak bronkoalveolar lavaj, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir (48).

4.4 Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan Postero anterior ve lateral akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir. FEN hastalarında solunum yolu enfeksiyonu düşündürülen belirti ve bulgular varlığında dahi akciğer grafisi normal olabilir, ancak mutlaka çekilmelidir (50, 64).

Akciğer grafisinin normal olduğu hastaların yarısından fazlasında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) pnömoni bulguları saptanabilmektedir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda YRBT’de saptanan ‘hava-hilal’ görünümü, aspergilloz tanısını düşündürülen önemli bir bulgudur (30, 65). Hepatosplenik kandidiyaz varlığında dalakta, abdomen ultrasonografi (USG) ya da BT’de saptanan ‘boğa gözü’ lezyonları karakteristik bulgudur (50, 61, 64).

4.5 Sistemlere Göre Enfeksiyonların Tanımlanmasında Tanı Yöntemleri

4.5.a Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

Pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıçta grafi çekilmesi tanıda yararlı olabilir. Herhangi bir semptom olduğunda, fizik incelemede ral, ronküs, frotman duyulduğunda, hipoksemi geliştiğinde akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir enfeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlar Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda YRBT'nin pnömoninin erken tanısında değerini gösteren çalışmalar vardır (66, 67).

Laboratuara tanısında balgam örnekleri kullanılabilir ancak ağız florasındaki mikroorganizmalarla bulaş olasılığı etken tanısında güçlük yaratır. Pnömoni varlığında dahi PNL görülememesi tanıda karşılaşılan diğer bir sorundur. Ayrıca, balgam örneklerinde *Candida* spp. üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. *Aspergillus* spp. başta olmak üzere küf funguslarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun enfeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür küf fungusunun izole edilmesi gerekmektedir (68).

Balgam çıkaramayan ve özellikle difüz lezyonları olan PCP düşünülen olgularda %3 NaCl inhalsyonu ile indüklenmiş balgam örnekleri kullanılabilir. PCP tanısında klasik boyama yöntemlerine ek olarak immünfloresan incelemelerin tanısal değeri yüksektir. Plevral efüzyon varlığında plevra sıvısı incelemeleri unutulmamalıdır.

Ampirik antimikrobik tedaviye yanıt vermeyen olgularda YRBT önemli bilgiler sağlayabilir. 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. Alınan materyallerin histopatolojik, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeleri yapılabilir (2, 30).

4.5.b Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri

Özefajit düşündüren semptomlar varlığında mümkünse özefagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi uygundur. Karın ağrısı ve/veya ishal varlığında; 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 virüsler [rotavirüs, CMV] veya protozoa (*Cryptosporidium* spp.) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması uygun olur.

Özellikle sağ alt kadran ağrısı varlığında tiflit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. *C. difficile*'e bağlı kolit düşünülen olgularda, mukozal hasar ve invaziv enfeksiyona yol açma riski taşıdığından endoskopik inceleme yapılmamalıdır (2, 69, 70).

4.5.c Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Tanı Yöntemleri

Sık olmamakla birlikte tanı güçlüğü oluşturan enfeksiyonlardır. Etken ajanlardan bazıları HSV, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *L.monocytogenes* ve 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 taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Çini mürekkebi preparatı çok kısa süre içinden kriptokok menenjiti tanısı koydurabilir. Tanı konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılarak histopatolojik incelemeler yapılması da önerilir (71).

4.6 Fungal Enfeksiyonlarda Spesifik Tanı Yöntemleri

FEN hastalarında yüzeysel ve derin fırsatçı fungal enfeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSSE enfeksiyonları bunların başlıcalarıdır. En sık *Candida* türleri, seyrek olarak ve ikinci sırada *Aspergillus* türleri izler. *Zygomycetes* sınıfında bulunan funguslar ve *C. neoformans* doğada bulunan her türlü fungus fırsatçı mikozlara yol açar. Fungal enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin rolü vardır. Klinik örnekler, bakteriyolojik incelemeler için de geçerli olan genel prensiplere uygun olarak alınmalı, laboratuara steril koşullarda ulaştırılmalıdır. Eküvyon ile alınan orofarengeal örnekler ve doku biyopsilerinin kurumadan

laboratuara en kısa zamanda ulaştırılmaları önemlidir. Klinik örneklerin fungus varlığı yönünden mikroskopik incelemesi, bazı fungus türlerinin izolasyon ve identifikasyonunun günlerce sürebilmesi nedeniyle, olası bir fungal enfeksiyonun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşır. Mikroskopik incelemenin bir başka avantajı, daha sonra kültürde üreyen fungusun gerçekten enfeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda fikir vermesidir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların varlığını kanıtlamada sinüs hassasiyeti veya radyolojik bulgular varlığında nazal endoskopik inceleme sonucu alınan kazıntı/biyopsi şeklinde doku örnekleri ve varsa deri lezyonlarından biyopsi ile alınacak doku örneklerinin de yararlı olduğu bildirilmektedir (13, 14, 72).

4.6.a Fırsatçı Fungal Enfeksiyonların Tanısında Serolojik Testler

Bu testler içinde en yaygın kullanılanı BOS ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanı hem de tedaviye yanıtın izlenmesi için başarıyla kullanılmaktadır.

Serumda *Aspergillus*'un **galaktomannan antijeninin** saptanması, son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu testin birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül olduğu bildirilmiştir. Ardarda alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç vermesi kriter olarak alındığında, testin özgüllük oranı yükselmektedir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir (73). Galaktomannan kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid olup, anti-*Aspergillus* antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozal bariyerin bozulması sonucunda, bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, testin yapıldığı sırada antibiyotik kullanıyor olmak (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğeri funguslarla çapraz reaksiyon, yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir (74). Galaktomannanda yalancı pozitiflik ve çapraz reaksiyon yapan nedenler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Galaktomannanda yalancı pozitiflik ve çapraz reaksiyona yapan nedenler tabloda gösterilmiştir.

Çapraz reaksiyon	Yalancı pozitiflik
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Çocuklarda sık
<i>Penicillium digitatum</i>	Mısır gevreği
<i>Paecilomyces variotii</i>	Ekmek
<i>Rhodotorula rubra</i>	Makarna
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Pirinç
Sitotoksik ilaçlar(Siklofosfamid)	Kek
Piperasilin/tazobaktam tedavisi	Hindi
Ampisilin/sulbaktam tedavisi	Sosis
Kaspofungin tedavisi	Cips
Renal yetmezlik ve diyaliz	Krem karamel
Oto-antikorlar (Kronik GvHD, Karaciğer transplantasyonu)	

Serum ya da plazmada **(1,3)- β -Dglukan** düzeyinin saptanmasının, invaziv fungal enfeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de giderek önem kazanmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer fungusların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Bu testin invaziv fungus enfeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiş olmasına rağmen, yalancı pozitiflikler de bildirilmektedir (75, 76). (1,3)- β -Dglukan testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: (1,3)- β -Dglukan testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler

Yalancı pozitiflik
✓ Hemodiyaliz
✓ Sirozlu hastalar
✓ Kardiyopulmoner by-pass
✓ Abdominal cerrahi sonrası (steril gazlar)
✓ Immunoglobulin tedavisi
✓ Antitümör polisakkarit kullananlar
✓ Hemolitik ve lipemik serumlar

Fungus hücre duvarı elemanlarının ve fungal genomik DNA'nın saptanması temeline dayanan testlerde son yıllarda yaygınlaşmaktadır (77). Bunlar sırasıyla;

Aspergillus'a karşı antikorlar: Akut invaziv aspergillozun erken tanısında yararı yoktur. Hastalığın fulminan özelliği ve konağın immun yanıtının iyi olmayışı nedeniyle sıklıkla negatif bulunur. İnvaziv aspergillozlu hastaların 1/3 ünde antikor saptanmıştır. Retrospektif tanı bakımından yararlıdır. Antikor, immundiffuzyon, CIE, CF, RIA, ELISA, indirekt immunfloresan yöntemle saptanabilir.

Metabolitler: Aspergillus türleri metaloproteazlar ve fosfolipazlar gibi ekstrasellüler enzimler yapar. Mannitol gibi primer metabolitler ve gliotoxin gibi sekonder metabolitler diagnostik belirleyici olabilir. D-mannitol ölçümü komplekstir ve kullanımı sınırlıdır. Gliotoxin ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Nükleik asid testleri: İnvaziv fungal enfeksiyonların moleküler tanısı yani PZR çok ümit vericidir çünkü fungal DNA'nın hastanın kanında saptanması klasik metodlardan çok erken olmaktadır. Testin standardizasyonu henüz yapılamamıştır. Kan, Bronkoalvoler lavaj (BAL), doku, parafin kesitler kullanılabilir. Dokuda PZR kültürden daha sensitiftir. BAL'da saptanması kolonizasyon ve hastalığı ayırt ettirmez. PZR'nin klinik sensitivitesi antifungal tedavi ile etkilenebilir. Real-time metotlar kantitatif olduğundan tanıda ve tedaviye yanıt izlemede önemlidir. Ancak bazı dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 9). Bu nedenle bu test yöntemi tek başına değil, klasik yöntemler ve antijen testleriyle beraber değerlendirilmelidir. Mikroarray teknoloji (panfungal chip) ile hızlı identifikasyon mümkün olup, çalışmalar devam etmektedir. Fungal enfeksiyonların tanısında kullanılan serolojik yöntemler tablo 10'de gösterilmiştir (77).

Tablo 9: Moleküler yöntemlerin dezavantajları

✓	Standardizasyon
✓	Kontaminasyon?
✓	Yalancı pozitiflik?
✓	Kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı ?
✓	Seri örneklerde devamlılık göstermeyen, aralıklı pozitif sonuçlar
✓	DNA'nın kinetiği?
✓	Proflaksi/tedavinin DNA salınımına etkisi?
✓	Tedavi alan bazı hastalarda tedaviye yanıt olmadan negatifleşme
✓	Sınırlı veri

Tablo 10: Fungal enfeksiyonların tanısında kullanılan serolojik yöntemler

Fungus	Galaktomannan	(1, 3)-beta-D-glucan	PZR
<i>Aspergillus</i> spp.	+	+	+
<i>Fusarium</i> spp.	-	+	+
<i>Zygomycetes</i> spp.	-	-	+
<i>Candida</i> spp.	-	+	+
<i>C.neoformans</i>	+ ¹	± ²	+
<i>Penicillium</i> spp.	+	+	+
<i>Paecilomyces</i> spp.	+	+	+

1. *Cryptococcus* spp. hücre duvar elemanı olan galaktoxylomannan aspergillus galaktomannanı ile çapraz reaksiyon gösteren epitoplara sahiptir.

2. *Cryptococcus* spp. hücre duvarındaki 1-3 β-D-glukanın az bir kısmı dolasına salındığından hastaların sadece %25’inde dolasında beta glukan saptanabilir.

4.7 Moleküler Yöntemlerin Tanıdaki Yeri

Özellikle viral ajanlar, atipik pnömoni etkenleri ve mikobakterilerin tanısında yeri vardır. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları ve doku örnekleridir. Ancak bu yöntemlerin tek başına tanısal önemi tartışmalıdır. Klasik yöntemlerle eş zamanlı kullanılmaları önerilir.

4.8 Ateşi Düşmeyen Hastalarda Mikrobiyolojik Yaklaşım

Yetmiş iki saat içinde ateşi düşmeyen hastalarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanır. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü izlemleri ile enfeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır. Fizik muayene bulgularına göre görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

5. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ VE PROFLAKSİ

FEN hastalarında antimikrobiyal tedavi çoğu kez ampirik veya preemtif veya proflaktik olarak başlanmaktadır. FEN hastalarda enfeksiyonun çoğu kez tek belirtisi ateştir. Ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenleri birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Enfeksiyonlar hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu nedenle ateş saptanması halinde, ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması standart bir uygulama olarak kabul edilmektedir (2, 7). Ampirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Öte yandan tedavideki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz hala oldukça kötü seyretmektedir. Hastalarda enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa bile tedavi başlanmalıdır. Kanserli hastalarda nötropenik ateş, hastaların kanser kemoterapisi açısından sorun oluşturmamaktadır. Özellikle kemik iliğinin kanser hücreleri ile infiltre olduğu durumlarda, kemoterapinin, hastanın nötropeniden çıkmasını sağlayıp immunsupresyonu düzeltereğinden bir an önce başlanması önerilmektedir (19, 20, 78).

5.1 Febril Nötropenik Hastalarda Antibakteriyel Tedavi ve Profilaksi

Son yıllarda hastalar düşük ya da yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilerek risk gruplarına özgü tedavi yaklaşımlarının uygulanması kabul görmektedir (7, 79, 80).

5.1.a Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Başlangıç Ampirik Antibakteriyel Tedavi

Bu grup hastada başlangıç ampirik antibakteriyel tedavide monoterapi, kombine tedavi ve glikopeptidli rejimler olmak üzere üç alternatif rejim uygulanmaktadır (2, 7).

5.1.a.i Monoterapi

FEN hastalarında son yıllarda en çok kabul gören yaklaşım, geniş spektrumlu antipseudomonal beta-laktam antibiyotiklerle monoterapi uygulamasıdır. Tek başına antipseudomonal etkili beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyon (sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit veya

piperasilin-tazobaktam) uygulamasıdır. Yapılan çalışmalarda monoterapinin en az kombinasyon tedavileri kadar etkin olduğu gösterilmiştir (81, 82, 83). Ancak artan *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde ağırlıklı olarak saptanan GSBL sıklığı seftazidim monoterapisinin kullanımını kısıtlamaktadır.

Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın mutlak nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir (2, 84). Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel görüş kinolon türevlerinin monoterapide kullanılamayacağı yönündedir (85).

5.1.a.ii Kombine Tedavi

Standart yaklaşım olarak uygulanan bu kombinasyon antipsödomonal etkili bir beta-laktam veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla bir aminoglikozit antibiyotiğin (amikasin, gentamisin, netilmisin gibi) birlikte kullanılmasıdır. Aminoglikozit toplam dozu tek seferde verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (PNL $< 100/\text{mm}^3$) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir (2, 4, 7).

Kombinasyon tedavisi yalnızca sepsis ve septik şoktaki hastalarda önerilmektedir (86, 87). Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenek olmakla birlikte *P.aeruginosa* enfeksiyonları için de kombinasyon tedavisi kullanımı azalmaktadır. Etki spektrumunda önemli bir genişleme sağlamamakla birlikte nefrotoksiteyi arttırdığına ilişkin görüşler ağır basmaktadır (82). Kinolon ve beta-laktam antibiyotik kombinasyonunun kullanıldığı çalışmalarda bu kombinasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (88).

5.1.a.iii Glikopeptidli kombinasyonlar

Endikasyon olmadıkça başlangıçta ampirik glikopeptid kullanımından kaçınılmaktadır (20). Ağır nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak aşağıdaki klinik durumlardan bir ya da daha fazlası olması durumunda ampirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (2, 4, 7, 89, 90).

Kesin endikasyonlar

- ✓ Klinik olarak tanı koyulmuş kateter enfeksiyonu
- ✓ MRSA veya Penisilin ve sefalosporin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon
- ✓ Kan kültüründe henüz tanımlanmamış Gram pozitif mikroorganizma
- ✓ Başlangıçta hipotansiyon veya septik şok

Relatif endikasyonlar

- ✓ Ağır mukozal hasara yol açan kemoterapi
- ✓ Kinolon profilaksisi

Glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır.

5.1.b Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibakteriyel Tedavi

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen hastalarda oral kullanılan ampirik antibakteriyel tedavinin parenteral tedavi kadar etkili olduğu belirtilmektedir. Oral tedavide en sık siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Ayaktan oral tedavi imkanı hastanede yatış süresini kısaltacağından sekonder enfeksiyonların gelişimini de azaltacaktır (7, 91). Bu endikasyonda Gram pozitif mikroorganizmalere karşı da etkili levofloksasin ve moksifloksasin gibi yeni kinolonların tek başına kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (2, 4, 7).

5.1.c Tedavi Modifikasyonları ve Tedavi Süresi

Başlangıçtaki ampirik tedavi 48–72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu süre içinde eğer enfeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi antipseudomonal spektrumu korunacak şekilde modifiye edilebilir. Bu hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteremi gelişme olasılığı olduğundan, duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki antipseudomonal geniş spektrum daraltılmamalıdır (2, 4, 7).

Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötroopenisi düzelme yolunda olan, düşük risk kategorisine geçen hastalarda, 72 saatte ateş düşmüşse parenteral antibiyotikler kesilerek oral tedaviye geçilebilir. Hasta hastaneden taburcu edilebilir (7). Bu. 72 saatte ateşsiz olan hasta yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam 7–10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavite devam edilir. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötroopeniden çıkıncaya kadar uzatılır (2, 4, 7).

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması açısından değerlendirilmelidir. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de olabilir. Ancak son yıllarda yapılacak olan değişikliğin ampirik antifungal eklenmesi yönünde olması ortak görüş halini almıştır (35, 92, 93).

Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde Gram pozitif mikroorganizma üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. Öte yandan 72. saatin sonunda Gram pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye ampirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (94, 95).

5.1.d Antibakteriyel Profilaksi

Kök hücre nakil alıcıları dışındaki nötroopenik hastalarda profilaktik tedavinin yararı tartışmalıdır. Kinolonlar ve trimetoprim-sulfometaksazol ile yapılan antibiyotik profilaksisi rutin kullanımda önerilmemesine karşın bu konuda bir uzlaşısı yoktur. Yıllardır değişik merkezlerde yapılan 95 çalışmanın meta-analizinde antibiyotik profilaksisinin mortaliteyi anlamlı derecede (rölatif risk 0.67) azalttığı görüldü (96).

Florokinolonlar, özellikle de siprofloksasin, antibakteriyel profilakside en sık kullanılan ajanlardır. Bu hastalarda, antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon gelişiminin, esas olarak Gram negatif mikroorganizma enfeksiyonlarının azaltılabildiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (51,

97-99). Ancak, florokinolonların profilakside ve tedavide yoğun kullanımlarına bağlı olarak gelişen direnç, klinik yararı kısıtlamaktadır. Ayrıca farklı kinolonlar ve diğer grup antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimi de bildirilmektedir (100-102). Kinolon profilaksisi ilişkili bir diğer sorun da Gram pozitif enfeksiyonların sıklığını arttırmasıdır (103, 104). Yapılan meta-analizlerin çoğunda antibakteriyel profilaksinin enfeksiyon sıklığını azaltırken, enfeksiyon ilişkili mortaliteyi etkilemediği vurgulanmış olsa da az sayıda çalışmada mortalitenin de azaldığı bildirilmektedir. Ancak dirençli bakterilerle kolonizasyon artmaktadır (96- 99). İki büyük, randomize, çift kör plasebo kontrollü levofloksasin profilaksisi çalışmasında profilaktik antibiyotik uygulamasının ateş, mikrobiyolojik olarak dökümanente enfeksiyon ve bakteremi sıklığını istatistiksel olarak azalttığı, ancak mortalite üzerine avantaj sağlamadığı görülmüştür. Tüm bu bilgiler doğrultusunda nötropenik hastalarda rutin kinolon profilaksisinden kaçınılması ve risk grubuna göre karar verilmesi önerilmektedir (2, 105, 106).

P.jirovecii enfeksiyonunun kök hücre nakli alıcıları ve hematolojik maligniteli hasta gruplarında önlenmesi için ko-trimoksazol kullanılmaktadır (107, 108). Tablo 6'da hematolojik maligniteli hastalarda *P. jirovecii* enfeksiyonlarının profilaksi endikasyonları görülmektedir.

Tablo 11: *P.jirovecii* enfeksiyonlarında profilaksi endikasyonları

*Yüksek riskli allojeneik Kök hücre nakli alıcıları
Geçirilmiş PCP ya da sık fırsatçı enfeksiyon öyküsü•
CMV hastalığı ya da CMV hastalığı için yüksek risk taşıma
Yoğun immunsupresyon
Anti-T-hücre tedaviler
*Otolog Kök hücre nakli alıcıları
Yoğun hazırlama rejimleri ya da graft manüplasyonu
Pürin analogu tedavisi sonrası
*Uzamış nötropeni; örn., relaps akut lösemi kemoterapisi sonrası
*Uzun süreli (>2-3 hafta), yüksek doz (>20 mg/gün prednizon) kortikosteroid tedavisi
*Kortikosteroid veya diğer kemoterapilerle birlikte ya da yüksek riskli hastalarda (yaşlı hasta, düşük performans durumu, daha önce ağır tedavi almış, relaps olmuş, nötropenik olan ya da daha önce de pürin analogları ile tedavi edilmiş hastalar) pürin analoglarıyla tedavi
*Alemtuzumab tedavisi

5.2 Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi

FEN hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu enfeksiyonların erken tanımlanmasında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiğinde başarı elde edilememektedir. Ampirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invaziv fungal enfeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozit gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir (2, 4, 7).

Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte $\geq 3-5$ günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan FEN hastaları ampirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. Tedaviye başlamadan önce tanıya yönelik tüm tetkiklerin yapılması seçilecek ilacı ve tedavi süresini etkileyeceği için oldukça önemlidir (13, 93, 109-111).

5.2.a Ampirik Antifungal İlacın Seçimi

Ampirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle konvansiyonel amfoterisin B deoksikolatıdır (KAMB). KAMB'nin toksisitesi nedeniyle son yıllarda başka antifungal ilaçlar ampirik tedavide KAMB'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir. Lipid formülasyonların etkinliğinin genel olarak KAMB ile aynı, ancak nefrotoksisite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (112). İki randomize klinik araştırmada tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski liposomal amfoterisin B (LAMB) ile KAMB'ye göre daha düşük bulunmuştur (112, 113). Amfoterisin B kolloidal dispersiyon'u (ABCD) KAMB ile karşılaştıran randomize bir çalışmada yanıt oranları benzer bulunmuş, nefrotoksisite KAMB'ye göre daha düşük oranda gelişmiştir. Ancak infüzyonla ilişkili yan etkiler ABCD alan grupta KAMB alanlara göre daha sık izlenmiştir (112). Ampirik antifungal tedavide amfoterisin B lipid kompleksini KAMB ile karşılaştıran randomize klinik çalışma yoktur. Lipid formülasyonların optimal tedavi dozu

bilinmemektedir. Ampirik tedavide az sayıda hastada daha düşük dozlarda verilen lipid formülasyonlarıyla başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, randomize çift-kör çalışmalarda LAMB 3-5 mg/kg/gün, ABLC 5 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır (112, 114-116). Miligram bazında amfoterisin B'nin lipid formülasyonları konvansiyonel formuna oranla 15-25 kat daha pahalıdır. Bu bileşiklerin KAMB'ye göre daha yüksek dozlarda kullanıldığı dikkate alındığında maliyet daha da artacaktır. Bu nedenle lipid formülasyonların aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılması uygundur:

- ✓ Başlangıç serum kreatinin değerinin ≥ 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,
- ✓ 500 mg kümülatif amB-d'ye yanıt alınamaması (invaziv aspergillozis için),
- ✓ Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.).

Ampirik antifungal tedavide flukonazol kullanımı ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar da vardır. Ancak *Candida krusei*'de intrinsek flukonazol direncinin bulunması, başta *Candida glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi küf funguslarına etkili olmaması ampirik tedavinin planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C.krusei*, *C.glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, küf funguslarına bağlı sinüs veya pulmoner enfeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa ampirik tedavide flukonazol önerilmez (117–119). Hastada invaziv pulmoner aspergillozis olup olmadığının belirlenmesinde klinik ipuçları çok önemli ve yol göstericidir (14). Ampirik tedavide itrakonazol-siklodekstrin kullanımı ile ilgili tek bir randomize kontrollü çalışma yapılmış, KAMB ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi sırasında fungal enfeksiyon gelişme riski ve mortalite her iki tedavi grubunda da aynı saptanmıştır (120).

Randomize, kontrollü bir çalışmada ampirik vorikonazolün etkinliği LAMB ile aynı, tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski ise daha düşük bulunmuştur. Vorikonazol alan

hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük oranda olup, son yıllarda invaziv aspergillozun tedavisinde altın standart olarak kabul görmektedir. Buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir (32, 35, 121). Kaspofunginin LAMB ile karşılaştırıldığı bir başka randomize, çift-kör ve çok merkezli çalışmada kaspofungin başarılı yanıt için kabul edilen beş alt grupta da noninferiorite kriterini sağlamış, altta yatan fungal enfeksiyonun tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda LAMB'dan daha üstün bulunmuştur (122, 123).

5.2.b Tedavi Süresi

Sistemik fungal enfeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan enfeksiyona ve klinik duruma göre belirlenir. Sistemik fungal enfeksiyonu olmayan hastalarda ise ampirik antifungal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Hasta nötropeniden çıkmış, klinik olarak stabil ve torakoabdominal BT normal ise antifungal tedavi kesilebilir.

Nötropeniden çıkmayan hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal enfeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. Ancak indüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen hastalarda, allojeneik kemik iliği nakli alıcılarında ve nötropenin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesi önerilir (92, 124, 125).

5.2.c Antifungal Profilaksi

Bütün nötropenik hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmez (126). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal enfeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarına transplant gününden engraftmana kadar 400 mg/gün dozunda oral veya IV flukonazol önerilir. Daha uzun süreli profilaksi (transplant sonrası 75. güne kadar) postengraftman “graft-versus host” riskini azaltabilir (127-129).

Otolog hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında sistemik fungal enfeksiyon riski daha düşüktür. Bu nedenle rutin antifungal profilaksi gerekli değildir. Ancak altta yatan hastalığı lenfoma veya lösemi gibi hematolojik bir malignite olan, uzun süreli nötropeni ve ağır

mukozit beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin veya 2-CDA kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400 mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkana dek kullanılabilir. Flukonazol profilaksisinin araştırıldığı 16 klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde, kemik iliği transplantasyonu dışında profilaktik flukonazolün fungusa bağlı ölümleri veya kanıtlanmış sistemik fungal enfeksiyonları azaltmadığı belirlenmiştir (128).

İtrakonazol kapsülleri veya siklodekstrin ile kombine oral solüsyonuyla hematolojik malignitesi olan hasta grubunda yapılan randomize klinik çalışmalarda sistemik fungal enfeksiyon riskinde anlamlı bir azalma izlenmemiştir (130, 131). Düşük doz KAMB ile yapılan profilaksi çalışmalarında toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (132). Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (2). Schwartz ve arkadaşları inhalasyon KAMB formunun plaseboya üstün olmadığını saptamıştır (133).

Daha önceki sitotoksik kemoterapi sonrasında invaziv fungal enfeksiyon saptanan ve tedavi edilen hastalarda sonraki kemoterapi veya hematopoietik kök hücre nakli sırasında uygun sistemik antifungal ilacın başlanması ve nötropeni düzelene veya engraftman oluncaya kadar devam edilmesi önerilir (2).

6. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ANTİVİRAL İLAÇLARIN KULLANIMI

FEN hastalarında antiviral tedavilerin ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dokümanite edilmiş HSV veya VZV enfeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında FEN hastalarında sistemik CMV enfeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür (2, 7, 35).

7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

FEN hastalarında enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilişkili yayınlanmış bir kılavuz yoktur. Ancak hasta enfeksiyonlarını önlemek için uygulanan yöntemler bu hastalar için de geçerlidir. Bu hasta grubu ile ilişkili öneriler, “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”, “Infectious Diseases Society of America (IDSA)” ve “American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation” tarafından aldıkları kemoterapi nedeniyle nötropenik olan hematopoietik kök hücre nakli alıcıları için hazırlanmış kılavuzlar vardır. Nötropenik hastalar için bu kılavuzlar eşliğinde önerilere uyulması enfeksiyon kontrolünde önemlidir (134).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji kliniği tarafından, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine konsülte edilen ve bu klinik tarafından takip edilen hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda yapıldı.

Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasındaki zaman diliminde konsülte edilen hastalara ait veriler ‘Febril Nötropenik Hasta Takip Formu’na kaydedildi (Tablo 12,13). Ekim 2008 tarihinden sonra, toplanan bilgilerin değerlendirilmesi ve veri analizi yapıldı.

I- Hasta Özellikleri ve İzlemi

I.1. Çalışmaya alma kriterleri: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji kliniğinde takip edilen, hematolojik malignitesi nedeni ile indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi alan ve aplastik anemi nedeni ile FEN gelişen hastalar çalışmaya alındı. FEN tanımına ve hasta alma kriterlerine uyan hastalara ardışık olarak, önceden belirlenen tedavi protokolüne göre antibakteriyel tedavi başlandı. Hastalar ‘Febril Nötropenik Hasta Takip Formu’na kaydedildi.

I.2.Çalışma dışı bırakma kriterleri: Hematolojik malignitesi nedeni ile allojenik/otolog kök hücre nakli yapılacak olan, hazırlık aşamasında ve bu nedenle immünsupresif tedavi alan hastalar, oral antibakteriyel, antiviral veya antifungal profilaktik ilaç alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

I.3. Hastaların Tedavi Öncesi İzlemi

FEN atağı gelişen ve hasta alma kriterlerine uyan hastaların, antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce ilk değerlendirilmesinde, her hastanın anamnezleri ayrıntılı olarak alındı. Demografik bilgiler, eş zamanlı hastalıklar, altta yatan hastalık ve hastalığın durumu, uygulanan kemoterapi protokolü, kateter varlığı, alınan oral antibakteriyel, antiviral veya antifungal profilaktik ilaçlar, aldığı diğer tüm ilaçlar, nötropeninin süresi, nötrofil düzeyi ayrıntılı olarak sorgulandı ve ‘Febril Nötropenik Hasta Takip Formu’na kaydedildi. Kan

sayımları, biyokimyasal tetkikler (üre, kreatinin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, ALT, AST ve elektrolitler), idrar tetkiki ve akciğer grafisi incelemeleri yapıldı. Farklı zamanlarda (en az 15 dakika arayla olmak kaydıyla) en az iki adet kan kültürü ve enfeksiyon odağı düşünülen tüm odaklardan kültürler alındı.

MASSC kriterleri kullanılarak hastalarda risk değerlendirmesi yapıldı. MASSC skoru ≥ 21 olduğunda hasta düşük riskli, <21 olduğunda yüksek riskli olarak değerlendirildi (Tablo 1).

I.4. Hastalara Uygulanan Tedaviler

FEN gelişen hastalardan kültürler alındıktan hemen sonra ampirik antibiyotik tedavisi kararı, MASCC skorundan bağımsız olarak ilk değerlendirmeyi yapan hekim tarafından her iki kliniğin önceden birlikte randomize ettiği antimikrobiyal tedavi protokollerine göre ampirik antibakteriyel tedavi başlandı. FEN hastalarında izlenen tedavi algoritmasında özetlendiği şekilde (şekil 1), başlangıç tedavisi olarak sefepim (CEF) (2x2gr/gün/IV) veya piperasilin/tazobaktam (PTZ) (4x4.5 gr/gün/IV; CEF ile ilgili FDA'nın ilacın kullanımı sınırlaması sonrası CEF'in yerine sefaperazon/sulbaktam (SCF) (3x2 gr/gün/IV) bir aminoglikozidle (amikasin (AK) 7.5 mg/kg/gün IV) kombine edilerek veya tek başına kullanıldı. Kateter enfeksiyonu, ciddi mukoziti, Metisilin dirençli stafilokok izole edilen, replasman tedavisine rağmen dirençli hipotansiyon, takipne ve taşikardisi olup ve septik şok gelişen hastaların tedavisine glikopeptid, önceki ataklarında invaziv fungus enfeksiyonu olan hastaların tedavisine antifungal eklendi.

Başlangıç tedavisinin 3. ve 5. günlerinde klinik durum, nötrofil sayısı, ateşin devam edip etmediği veya yoksa ateşin düştüğü zaman ve tedavi sırasında ortaya çıkan klinik bulgular değerlendirildi. Başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda tedavinin 3. ve 5. günlerinde kan kültürleri ve enfeksiyon olabilecek tüm odaklardan kültürler tekrarlandı. Solunum sistemi bulguları olan hastalara YRBT çekildi ve haftada bir kez tekrarlandı. Değerlendirme sonucunda ateşin nedeninin bulunamadığı durumlarda tedavi modifikasyonu için hastalar tekrar değerlendirildi (Şekil 2a, 2b, 3a, 3b).

Glikopeptid (GP) endiasyonu olduğunda teikoplanin (TEC) (2x400 mg IV başlanıp, 1x400 mg IV olarak devam edildi) veya vankomisin (VAN) (2x1 gr IV) kullanıldı. Antifungal (AF) tedavide ise KAMB (0.5-1 mg/kg/gün IV), kaspofungin (CAS) (1x70 mg IV başlangıç, 1x50 mg IV idame), LAMB (3 mg/kg/gün IV) ve vorikonazol (VOR) (2x6 mg/kg/gün IV ilk gün, 2x4 mg/kg/gün IV idame) kullanıldı. Sağlık Uygulama Tebliği

(SUT) yayınlandıktan sonra hastaların tümüne KAMB başlandı. Yan etki, direnç, invaziv aspergilloz veya ardışık oral tedaviye geçme gibi nedenlerle antifungal tedavi modifikasyonları yapıldı. Tedavi altında akciğer enfeksiyonu bulguları gerilemeyen, ilerleyen veya YRBT de PCP'yi düşündüren bulguların olduğu hastalara, trimetoprim/sulfametaksazol 20mg/kg/gün 3 dozda IV eklendi. HSV enfeksiyonu tespit edilen hastalara asiklovir 30 mg/kg/gün 3 dozda IV verildi. Ağır gastroenteriti olan veya tiflitis düşünülen hastalara metranidazol 30mg/kg/gün 3 dozda IV olarak ilave edildi.

I.5. Tedavi Sırasında İzlem ve Enfeksiyon Odaklarının Tanımlanması

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan bütün hastaların vital bulguları 2 saat aralıklarla, vital bulguları stabil olmayan hastalar daha sık takip edildi. Hastaların atak sonlanıncaya kadar, ayrıntılı olarak günlük fizik muayeneleri yapıldı. Kan sayımları, biyokimyasal tetkikler (üre, kreatinin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitler), idrar tetkiki ve akciğer grafisi incelemeleri izleme sırasında düzenli aralıklarla yinelenildi. Kan sayımları ve biyokimyasal parametreleri günlük olmak üzere takip edildi.

Enfeksiyon odaklarının tanımlanmasında kolonizasyon enfeksiyon ayırımına dikkat edildi. İlgili sistemlerdeki semptom ve fizik muayene bulgularına göre mikrobiyolojik incelemeler yapıldı.

Tonsillit, farenjit, diğer üst solunum yolu enfeksiyonları, bukkal mukoza lezyonları ve mukozit, orofarengeal enfeksiyonlar olarak tanımlandı. Orofarengeal bölge enfeksiyon bulguları olduğunda yayma, gram boyama ve kültür ve boğaz kültürü yapıldı.

Alt solunum yolu ile ilgili semptom ve bulguları olan hastalardaki enfeksiyon solunum sistemi enfeksiyonu (SSE) olarak tanımlandı. Akciğer enfeksiyonu düşünülen hastaların klinik bulguları laboratuvar ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildi. Solunum sistemi enfeksiyon bulgusu veya yakınması olan hastalardan balgam gram ve asit dirençli bakteri (ARB) boyama ve kültür yapıldı. Haftada bir kez YRBT çekildi. Endikasyonu olduğunda bronkoskopi, BAL yapılarak materyal alınarak kültür ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Hastaların tariflediği burun tıkanıklığı, postnazal akıntı durumu sinüs enfeksiyonları lehine değerlendirildi. Tanı için paranazal BT ‘den yararlanıldı. Hematolojik parametreleri uygun olan hastalara endoskopik girişimler yapılarak kültür için örnekler alındı.

Yutma güçlüğü ile birlikte göğüs ağrısı olan hastalarda özefajit düşünüldü, hematolojik parametreleri uygun olan hastalara endoskopi yapılarak mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler yapıldı. Diyare ve karın ağrısı gelişen hastalarda, gaitanın mikroskopik olarak incelenmesi ve kültür sonuçları bakteriyel, paraziter, fungal ve antibiyotiğe bağlı diyare açısından değerlendirildi. Perianal hassasiyet durumunda öncelikli olarak rektit düşünüldü. Hastalar tiflitis açısından yakın takip edildi. Bu klinik durumlar gastrointestinal sistem enfeksiyonları (GISE) olarak tanımlandı.

Genitoüriner sistem enfeksiyonları klinik ve laboratuvar ile birlikte değerlendirildi. Genitoüriner sistem ile ilgili yakınmaları ve fizik muayene bulguları olan hastalardan uygun endikasyonlarda idrar ve kadın hastalardan vajen kültürleri yapıldı.

Müköz membran ve deri lezyonları bulunan hastalardan aspirasyon, yayma, gram boyama ve kültür yapıldı.

Ateş, baş ağrısı, konfüzyon, meningismus bulgusu olan hastalar santral sinir sistemi enfeksiyonu (SSSE) olarak tanımlandı. SSSE bulgusu olan hastalara lomber ponksiyon yapılarak, beyin omurilik sıvısı örneklerinde hücre sayımı ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Ayrıca gram, metilen, ARB ve çini mürekkebi ile boyama gibi boyalı preparatlar incelendi. BOS kültürleri yapıldı.

Ciltteki döküntülü hastalıklar deri enfeksiyonları olarak değerlendirildi. Müköz membran ve deri lezyonları bulunan hastalardan aspirasyon, yayma, gram boyama ve kültür yapıldı.

Kateter enfeksiyon bulguları olan hastaların santral, arteriyel veya diyaliz kateteri varlığında kateterden ve eş zamanlı olarak periferik kan kültürleri yapıldı.

Endikasyonu olduğunda hastalardan invaziv yöntemlerle aspirasyon, biyopsi veya drenaj ile materyal alınarak kültür ve histopatolojik inceleme yapıldı. Gerekli endikasyonlarda batın ultrasonografisi, manyetik rezonans görüntüleme (beyin, toraks ve batın) ve bilgisayarlı tomografi (beyin, toraks ve batın) yapıldı. Viral enfeksiyon düşünülen hastalardan olası etkenlere yönelik serolojik tetkikler yapıldı. Hastalar invaziv aspergilloz için değerlendirilirken EORTC/MSG kriterleri esas alındı

Ateşi kontrol altına alınamayan hastaların ve ateşi kontrol altına alınmışken yeniden ateşi olan hastaların klinik değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, kan kültürleri ve enfeksiyon düşünülen odaklarından kültürleri tekrarlandı. Mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi (Becton Dickinson, Sparks, Md) ve standart yöntemler kullanılarak hastane Mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

I.5.a. Hastalarda Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

İlk görüldüğünde ayrıntılı fizik muayeneleri yapılan hastaların, kültürleri sonuçlandığında enfeksiyon odakları tanımlandı. FEN hastalarının enfeksiyonları üç grupta değerlendirildi (2, 7):

Mikrobiyolojik Olarak Dökümanite Edilmiş Enfeksiyon (MDE): Kan kültüründe patojen izole edilen ancak klinik bulgu tanımlanmayan veya kan kültüründe patojen izole edilsin veya edilmesin klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin izole edildiği hastalar bu kategoride değerlendirildi

Klinik Olarak Dökümanite Edilmiş Enfeksiyon (KDE): Mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilemeyip, klinik olarak enfeksiyon bulgularının saptanması bu kategoride değerlendirildi

Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Klinik bir bulgu olmayıp, mikrobiyolojik olarak da bir patojenin tespit edilemediği izole ateş olan hastalar bu kategoride değerlendirildi

I.5.b. İlaç Yan Etkisi

Tedavide kullanılan ilaçlar dışında neden yoksa ve ilaçlar kesildiğinde bulgular düzeliyorsa ilaca bağlı yan etki olarak kabul edildi. Hipotansiyon, hipovolemi gibi renal fonksiyon bozukluğuna yol açan diğer faktörlerin bulunmadığı ya da nefrotoksik başka bir ilaç tedavisi almayan hastalarda BUN ve kreatinin değerlerinin yaşa göre normal değerlerin üzerinde olması ilaca bağlı nefrotoksisite olarak kabul edildi. Benzer bulgulara neden olabilecek ek patoloji olmaması durumunda serum elektrolit düzeylerindeki değişikliklerin antimikrobiyal ilaçlara bağlı olduğu kabul edildi. Başka hepatotoksik ilaç kullanımı ya da diğer hepatotoksik durumlar dışlandıktan sonra serum ALT, AST ve/veya bilirubin değerlerinin normal sınırların üzerine yükselmesi hepatotoksisite olarak tanımlandı.

I.5.c.Tedavi Sonu Değerlendirme

Takiplerde ilk üç-beş günde ateşi düşen hastalarda etiyoloji belirlenememiş ise verilmekte olan tedaviye değiştirilmeden devam edildi. Etiyoloji belirlenmiş ise tedavi nötropenik oldukları dönemde antipseudomonal spektrum korunacak şekilde etkene ve klinik odağa uygun olan seçeneklerle sürdürüldü. Nötropeniden çıkan hastaların etkene yönelik tedavileri uygun endikasyonlarda ayaktan tamamlandı. Ateş kontrol altına alındıktan sonra beş-yedi günün sonunda nötrofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ ise tedavi sonlandırıldı. Nötrofil $<500/\text{mm}^3$ ise tedavi süresi hasta bazlı düzenlendi.

Hastaların demografik verileri, atak sayısı, hematolojik malignitelerin dağılımı, enfeksiyonları değerlendirildi. Başlanan tedavi sonunda ve antimikrobiyal tedavinin sonlanmasını takiben hastanın klinik durumu, ateşin kontrol altına alınma zamanı, nötropeniden çıkıp çıkmadığı, antimikrobiyal tedavi sırasında gözlenen yan etkiler, başlangıç tedavisine ekleme ve/veya değişim yapıp yapılmadığı, başlangıç tedavileri ile yapılan modifikasyonların sonuçları değerlendirildi. Altta yatan hastalıklara göre antimikrobiyal tedavinin modifikasyonsuz ve modifikasyonlu başarı oranları belirlendi.

Ampirik antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi aşağıdaki gibi tanımlandı:

Modifikasyonsuz yanıt oranı: Başlangıç ampirik antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılmaksızın ateşin kontrol altına alınması ve enfeksiyon bulgularının düzelmesi.

Modifikasyonlu yanıt oranı: Başlangıç ampirik antimikrobiyal tedavide değişiklik yaparak ilave antimikrobiyal ajanlardan sonra ateşin kontrol altına alınıp, enfeksiyon bulgularının düzelmesi.

Toplam yanıt oranı: Başlangıç ampirik antimikrobiyal tedaviye başka bir ilaç eklemekten ya da eklenerek ateşin normal düzeylere inmesi ve nötropeninin düzelmesi.

Yanıt alınamayan atak: Başlangıç ampirik antimikrobiyal tedavisinde de modifikasyon yapılmasına rağmen ateşin ve enfeksiyonun kontrol altına alınamaması.

11. İstatistiksel Analiz

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi

Normal dağılıma uyan ikili grupların karşılaştırmaları Student t testi ile, üç ve üzeri olan grupların karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) (post hoc olarak Bonferroni test) ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uymayan ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç ve üzeri olan grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı.

Niteliksel verilerin analizleri ki kare testi ile yapıldı.

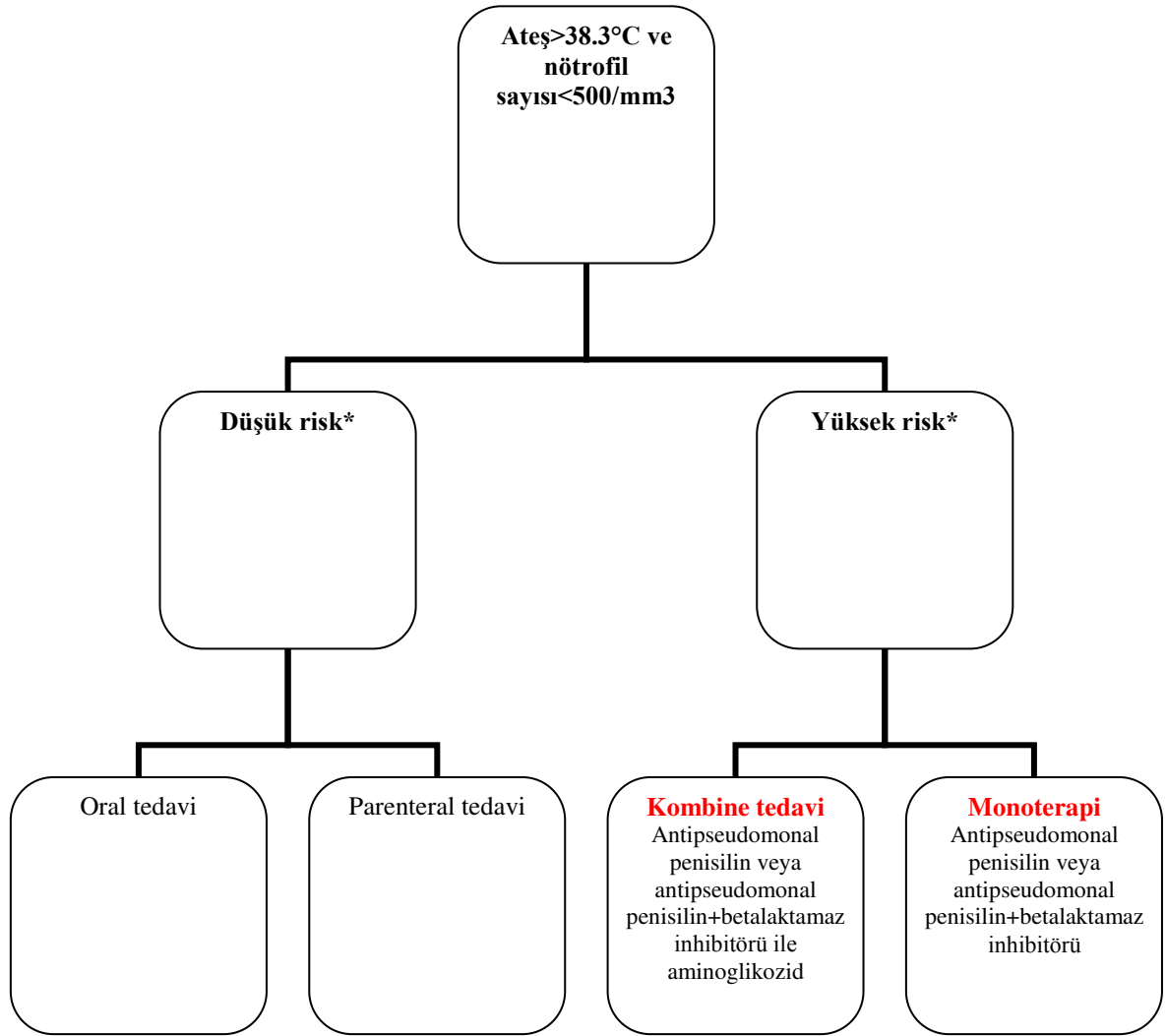
Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Çoklu karşılaştırmalarda ise (post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi), anlamlılık düzeyi $p<0,05/\text{karşılaştırma sayısı}$ olarak alındı

Tablo 12: Febril Nötropenik Hasta Takip Formu**KTÜ Tıp Fakültesi****Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı****FEBRİL NÖTROPENİK HASTA TAKİP FORMU**

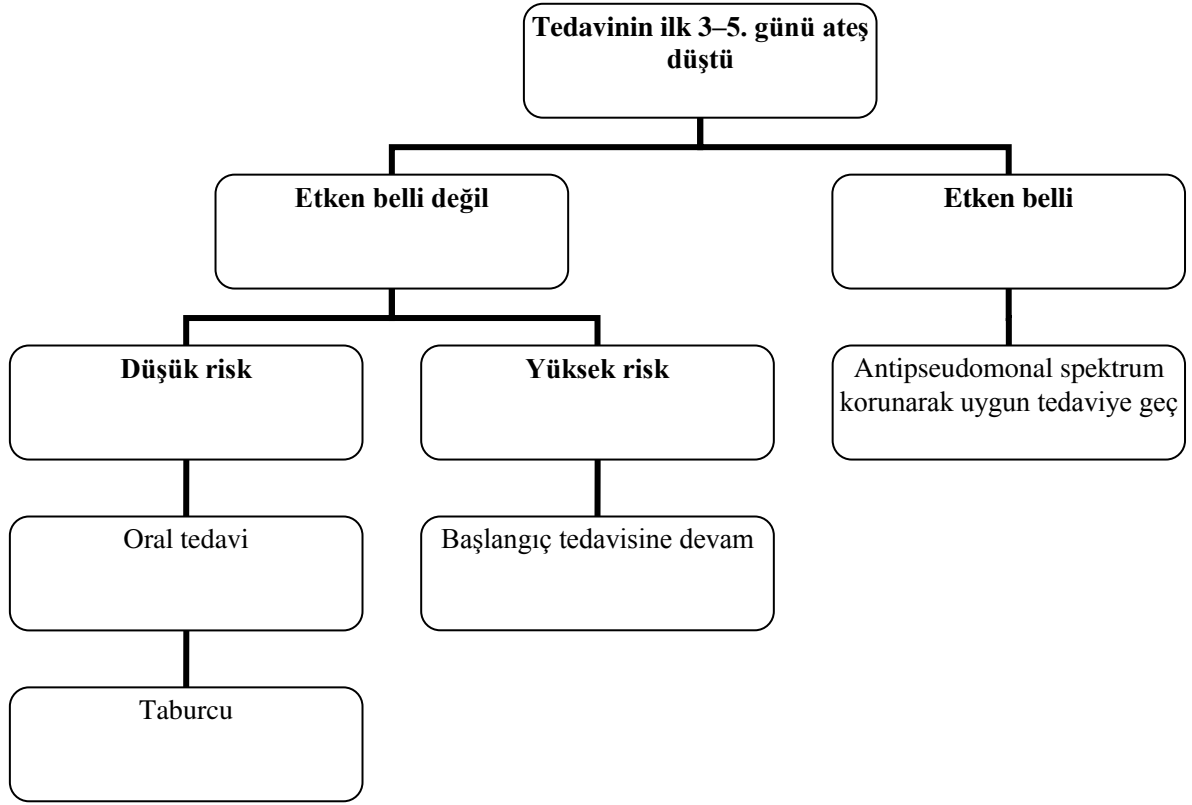
Hasta Adı:		Primer Hastalığı:	
Yaşı:		Dosya No:	
Aldığı Kemoterapi:		Daha Önce Aldığı Kemoterapi:	
Yatış Tarihi:		Atak Sayısı:	
MASCC:		Proflaksi:	
Fizik Muayene:		İnvaziv Girişim:	
Görüntüleme Yöntemleri:			
Galaktomannan Ag	<i>C.difficile</i>	Diğer	Patolojik Laboratuar:
	ELISA		

Şekil 1: Febril nötropenik ataklarda uygulanan başlangıç antimikrobiyal tedavisi

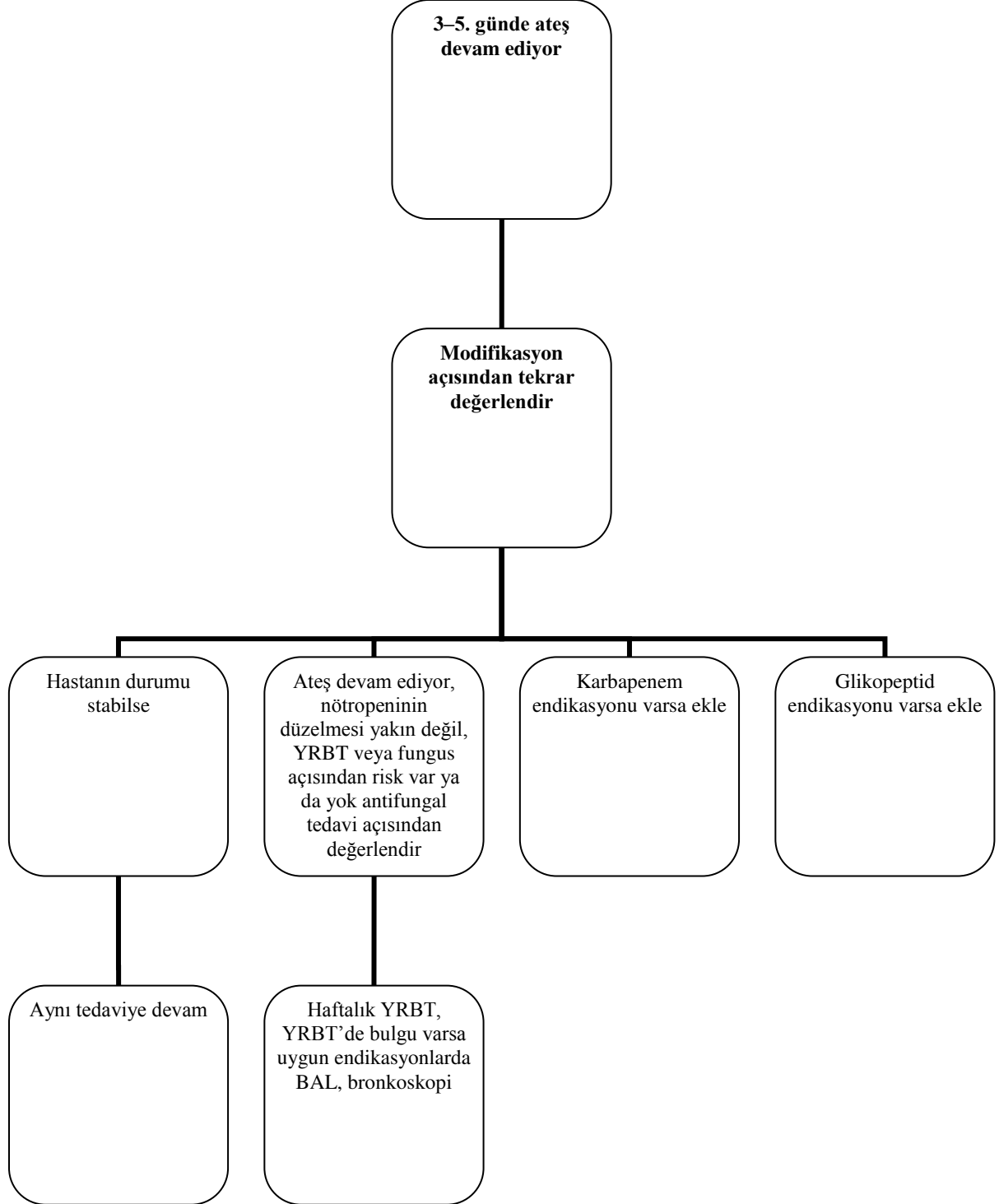


* Tanım içi bakınız genel bilgiler

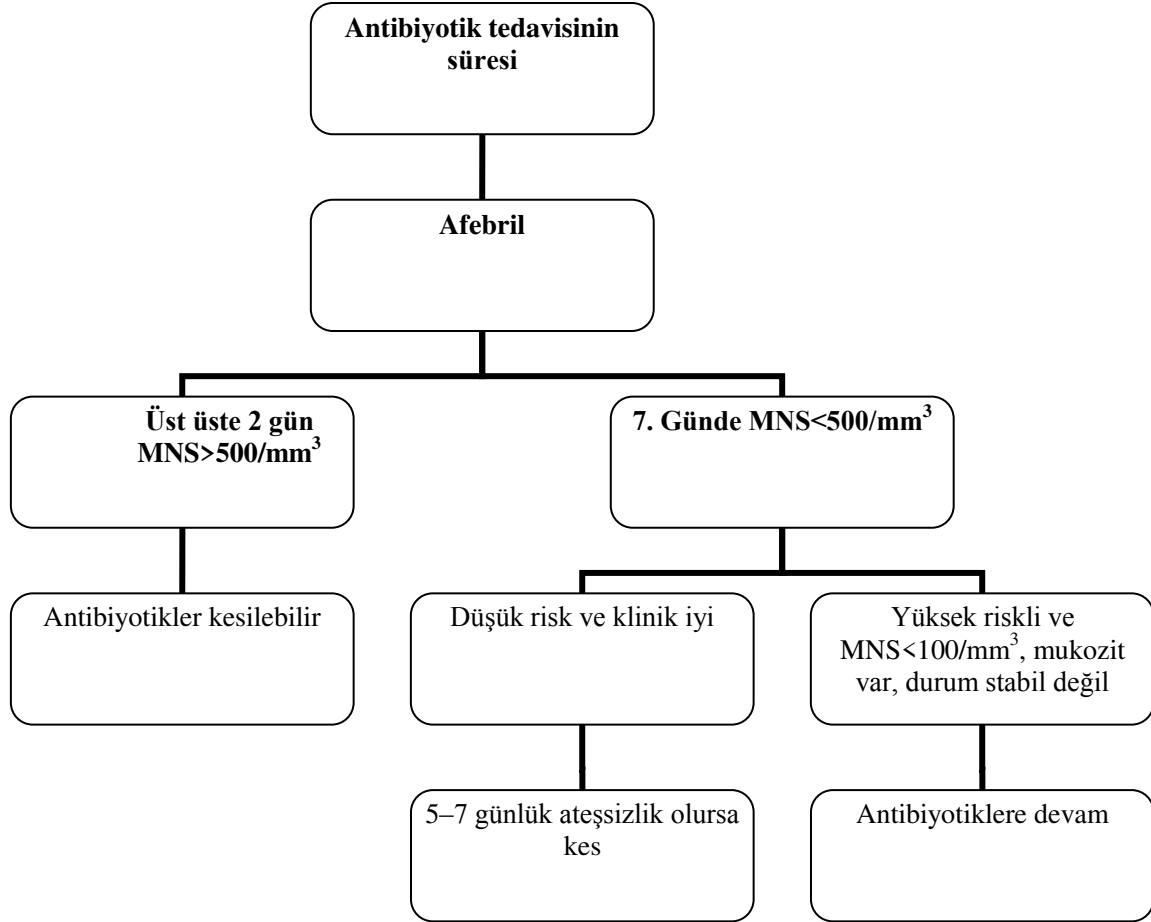
Şekil 2a: Febril nötropenik ataklarda uygulanan başlangıç tedavisinin 3–5. gün değerlendirmesi



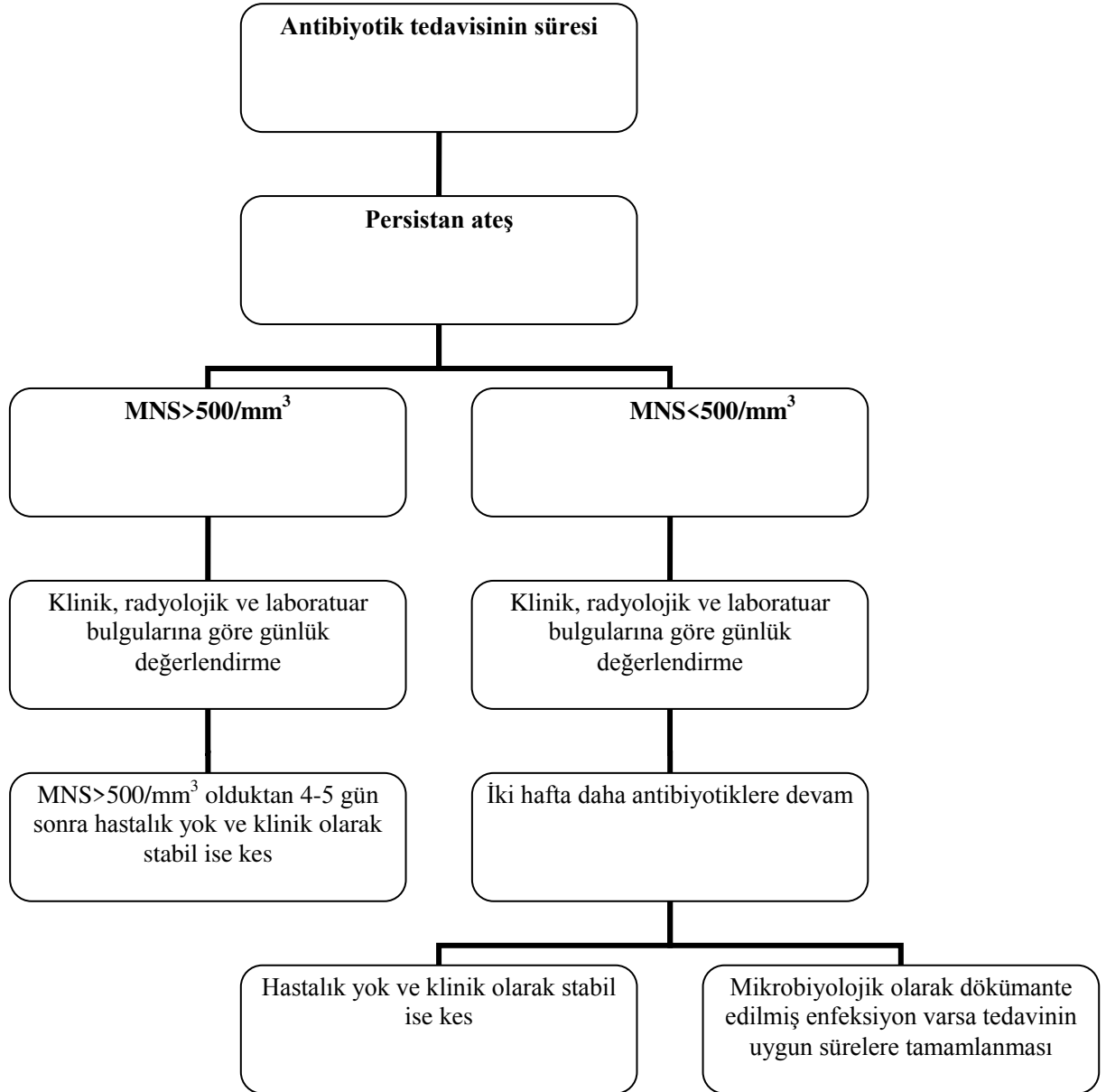
Şekil 2b: Febril nütropenik ataklarda uygulanan başlangıç tedavisinin 3–5. gün değerlendirmesi



Şekil 3a: Febril nötropenik ataklarda uygulanan tedavilerin sonlandırılmaları



Şekil 3b: Febril nötropenik ataklarda uygulanan tedavilerin sonlandırılmaları



4. BULGULAR

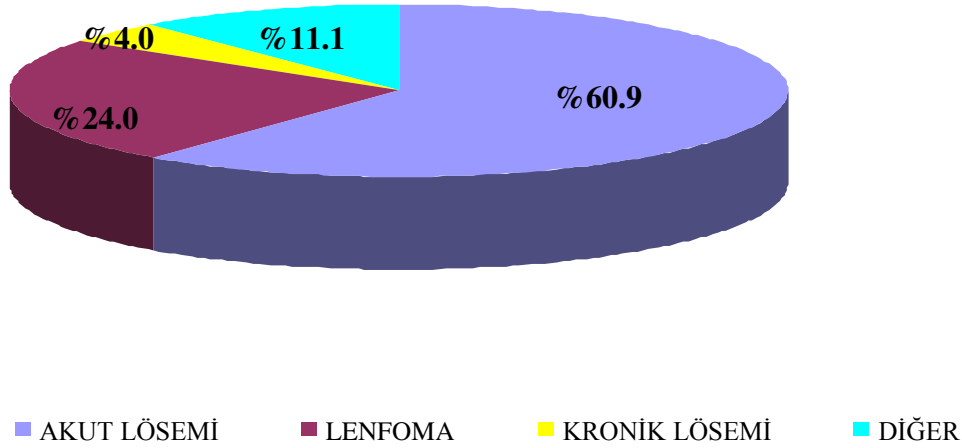
Çalışmanın yapıldığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, 800 yatak kapasitesine sahip, 3. basamak sağlık kuruluşudur. Çalışma hastalarının izlendiği Hematoloji Kliniği ise 15 yataklı bir klinik olup, üç yıllık çalışma periyodunda 170 hastada 335 FEN atağı geliştiği görüldü.

Çalışma hastalarının 95'i erkek, 75'i kadın olup, erkek hastaların yaş ortalaması 41.4 ± 13.4 (17–82) kadın hastaların yaş ortalaması 42.0 ± 15.9 (16–79) idi ($p > 0.05$). Hastaların atak sayıları incelendiğinde 335 atağın 170 (%50.7)'ini 1. atak, 93 (%27.8)'ünü 2. atak, 46 (%13.7)'sını 3. atak, 23 (%6.9)'ünü 4. atak iken 3 (%0.9) tanesi 5.atak idi (Tablo 14).

Tablo 14: Febril nötropenik hastaların demografik özellikleri ve atak sayıları

Hasta özellikleri	Sayı n	Yüzde %
Hasta sayısı	170	
Kadın	75	43.9
Yaş ortalaması	41.4 ± 13.4 (17–82)	
Erkek	95	56.1
Yaş ortalaması	42.0 ± 15.9 (16–79)	
Atak sayısı	335	
1.atak	170	50.7
2.atak	93	27.8
3.atak	46	13.7
4.atak	23	6.9
5.atak	3	0.9

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde akut lösemilerin (%60.9) ilk sırada yer aldığı, onkolojik hastalıkların (%24.0) izlendiği görüldü. Diğer hematolojik malignitelerin oranı ise %15.2 idi. Altta yatan hastalıklar ve dağılımları Grafik 1 ve Tablo 15'de görülmektedir.

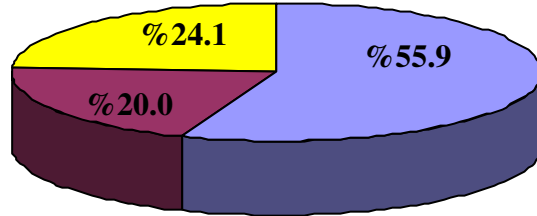
Grafik 1: Febril nötropenik hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımları**Tablo 15:** Febril nötropenik hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

Altta Yatan Hastalık Adı	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
AML (Akut Myeloblastik Lösemi)	73	42.7
ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi)	31	18.1
NHL (Non-Hodgkin Lenfoma)	25	15.2
HL (Hodgkin Lenfoma)	15	8.8
MM (Multiple myelom)	10	5.8
MDS (Myelodisplastik Sendrom)	6	3.6
AA (Aplastik anemi)	3	1.8
KML (Kronik Myeloid Lösemi)	3	1.8
Tüylü hücreli lösemi	3	1.8
KLL (Kronik Lenfositik Lösemi)	1	0.6
Toplam	170	100

1. Febril Nötropenik Ataklardaki Enfeksiyonların İrdelenmesi

Hastalarda saptanan 335 FEN atağının ateş nedenleri irdelendiğinde; 187 (%55.9) atakta MDE; 67 (%20.0) atakta KDE; 81 (%24.1) atakta NBA tespit edildi (Grafik 2).

Grafik 2: Febril nötropenik atakların ateş nedenlerinin dağılımı



- Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon
- Klinik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon,
- Nedeni bilinmeyen ateş

1.a. Mikrobiyolojik Olarak Dökümanite Edilmiş Enfeksiyonlar: MDE'ler içinde atakların 92'sinde bakteremi saptanmış olup 58 atakta tanımlanmış başka bir odak olmadan tek başına kan kültürü pozitifliği vardı. MDE'lerin %49.2'sini, toplam atakların ise %27.5'ini bakteremiler oluşturmaktaydı. Bakteremilerden sonra ikinci sırada orofarengeal enfeksiyonların yer aldığı görüldü. MDE'lerin %36.9, toplam atakların ise %20,1'ini orofarengeal enfeksiyonlar oluşturmaktaydı. En sık görülen üçüncü sıradaki enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) olup; toplam atakların %9,9'unu oluşturmaktaydı. Dördüncü sıradaki enfeksiyonlar solunum sistemine ait enfeksiyonlar olup, toplam atakların %5,1'ini oluşturmaktaydı. MDE'ler sırasıyla yara, kateter, apse, endoskopik biyopsi materyali, deri, GISE, püye, kemik iliği, santral sinir sistem enfeksiyonları ve vajenle ilgili enfeksiyonlardı. Hastalarda sistemlere göre enfeksiyonların dağılımları Tablo 16'da görülmektedir.

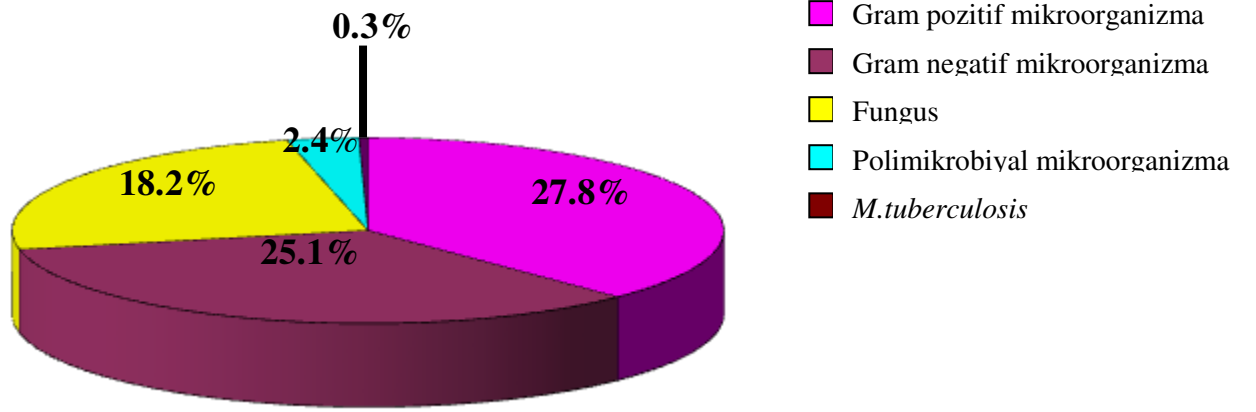
Tablo 16: Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonların sistemlere göre dağılımları

Enfeksiyon Odağı	Atak sayısı (n)	MDE'ler İçindeki Oran(%)	Tüm Ataklar İçindeki Oranı
Bakteremi	92	49.2	27.5
Orofarengeal enfeksiyonlar	69	36.9	20.1
ÜSE	33	17.6	9.9
SSE	17	9.1	5.1
Yara enfeksiyonu	11	5.9	3.3
Kateter enfeksiyonu	7	3.7	2.1
Apse	4	2.1	1.2
Endoskopik Biyopsi	4	2.1	1.2
Deri	2	1.1	0.6
GISE(Gaita kültürü)	2	1.1	0.6
Püy	2	1.1	0.6
Kemik iliği	2	1.1	0.6
SSSE(BOS kültürü)	1	0.5	0.3
Vajen	1	0.5	0.3
Toplam		247	

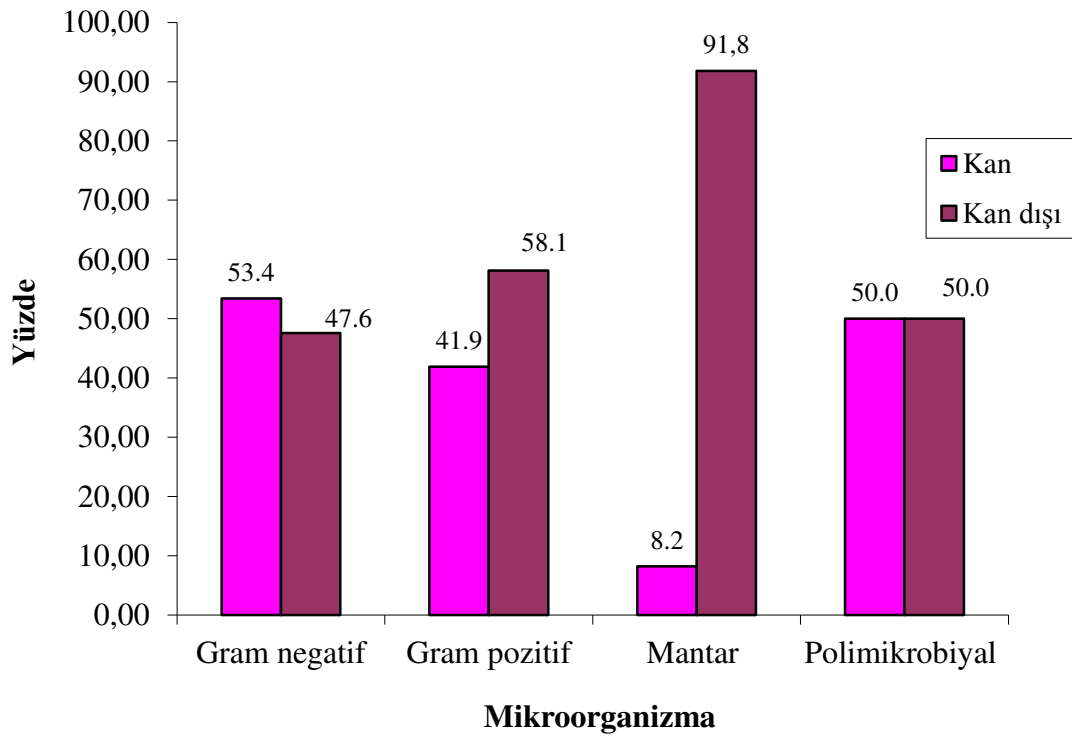
MDE: Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon

MDE tanımlanan 187 ataktan toplam 7660 adet mikrobiyolojik inceleme yapılmış olup bunların 4921'i kan ve enfeksiyon düşünülen odaklardan alınmış olan kültürlerdi. Bunların dışındaki mikrobiyolojik tetkikler, direkt veya boyalı mikroskopik incelemeler ile serolojik testlerdi. Alınmış kültürlerden 247 mikroorganizma izole edildi. Bunlar primer ve sekonder enfeksiyon ayrımı yapılmadan toplam enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerdi. Atakların bir kısmında birden fazla odakta enfeksiyon olup, farklı odaklardan farklı patojenler izole edildi. Mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında Gram pozitiflerin oranı %27.8 (93), Gram negatiflerin oranı %25.1 (84), fungusların oranı %18.2 (61) olup, %2.4 oranında da polimikrobiyal üreme tespit edildi. Atakların birinde *M. tuberculosis* (%0.3) rapor edildi (Grafik 3). Gram pozitif mikroorganizmalar kan dışı odaklardan (%58.1) bakteremilere (%41.9) göre daha fazla izole edilirken, Gram negatifler bakteremilerde (%53.4) kan dışı odaklardan (%47.6) daha fazla izole edildi. Funguslar kan dışı odaklardan (%91.8), kana göre (%8.2) daha fazla izole edildi. Polimikrobiyal üremelerin kan ve kan dışı odaklardan izole edilme oranları eşitti (Grafik 4). Mikroorganizmaların izole edildikleri odaklara göre dağılımları Tablo 17'de görülmektedir.

Grafik 3: Tüm enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımları



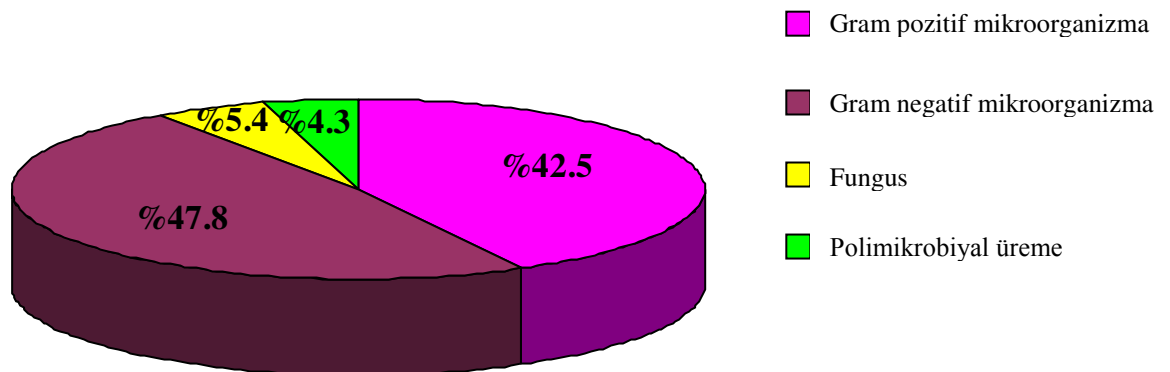
Grafik 4: Tüm patojenlerin odaklara göre izolasyon oranları



Tablo 17: Mikroorganizmaların tüm ataklar içinde odaklara göre dağılımları

Enfeksiyon Odağı	Gram negatif mikroorganizma n(%)	Gram pozitif mikroorganizma n(%)	Fungus n(%)	Polimikrobiyal üreme n(%)
Kan (n=92)	44(%47.8)	39 (%42.5)	5 (%5.4)	4 (%4.3)
İdrar (n=33)	18 (%54.5)	10 (%30.3)	5 (%15.2)	-
Orofarenks (n=69)	7 (%10.1)	28 (%40.6)	34 (%49.3)	-
Yara (n=11)	5 (%45.5)	4 (%36.4)	-	2 (%18.1)
Balgam ve BAL(n=16)	4 (%25.0)	4 (%25.0)	8 (%50.0)	-
Kateter (n=7)	2 (%28.6)	3 (%42.8)	-	2 (%28.6)
Apse (n=4)	2 (%50.0)	1 (%25.0)	1 (%25.0)	-
Endoskopik Biyopsi(n=4)	-	-	4 (%100)	-
Deri (n=2)	-	-	2 (%100)	-
Gaita (n=2)	-	-	2 (%100)	-
Püü (n=2)	-	2 (%100)	-	-
Kemik İliğı (n=2)	-	2 (%100)	-	-
BOS (n=1)	1 (%100)	-	-	-
Vajen (n=1)	1 (%100)	-	-	-

Hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalardan sıklık sırasına göre Gram negatif mikroorganizmaların oranı %47.8, Gram pozitif mikroorganizmaların oranı %42.5, fungusların oranı %5.4 olup, %4.3 oranında da polimikrobiyal patojenler izole edildi (Grafik 5).

Grafik 5: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımları

Kan kültürlerinde Gram negatif mikroorganizmalardan en sık *E.coli* izole edilmiş olup, bakteremiler içindeki oranı % 31.5 idi. Tüm ataklar içinde de % 8.7'lik oranla kandan en sık izole edilen mikroorganizma oldu. *E.coli*'lerin % 27.5'sında GSBL üretimi vardı. Kandan en sık izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların ikincisi *Klebsiella pneumoniae* idi. Bakteremiler içindeki oranı % 7.6, tüm ataklar içindeki oranı % 2.1 idi. *K.pneumoniae* 'ların % 42.9'unda GSBL üretimi vardı. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaları dağılımları Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18: Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	Bakteremiler içindeki oran (%)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
<i>E. coli</i>	29	31.5	15.5	8.7
<i>K. pneumoniae</i>	7	7.6	3.7	2.1
<i>P. aeruginosa</i>	3	3.3	1.6	0.9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1.1	0.5	0.3
Toplam	44	47.8	23.8	13.1

Kan kültürlerinde Gram pozitif mikroorganizmalardan en sık Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS) ve Metisilin rezistan *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) izole edildi. Her iki mikroorganizmanın bakteremiler içindeki oranı % 5.4, tüm ataklar içindeki oranları ise % 1.5 idi. Kandan izole Gram pozitif mikroorganizmalar Tablo 19'da görülmektedir.

Dört atakta kan kültürlerinden polimikrobiyal mikroorganizma izole edildi. Bakteremiler içindeki polimikrobiyal mikroorganizma oranı %4.3, tüm ataklar içindeki oranı %1.2 idi. Bir hastadan GSBL(+) *E. coli* ve *S.pneumoniae*, bir hastadan *E. coli* ve *Nocardia* spp., bir hastadan *E.coli*, *E.faecium* ve *K pneumoniae*, bir hastadan da *E.coli* ve MRSE izole edildi. Polimikrobiyal üremelerde Gram negatiflerin görülme oranı %55.5, Gram pozitiflerin ki ise %45.5 idi. Kan kültürlerinden izole edilen polimikrobiyal etkenler Tablo 20'de görülmektedir.

Tablo 19: Kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	Bakteremiler içindeki oran (%)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
MRKNS	5	5.4	2.7	1.5
MRSE	5	5.4	2.7	1.5
<i>Streptococcus oralis</i>	4	4.3	2.1	1.2
MSKNS	3	3.3	1.6	1.2
MSSA	3	3.3	1.6	0.9
<i>C. jeikeium</i>	3	3.3	1.6	0.9
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2.2	1.1	0.6
<i>Micrococcus luteus</i>	2	2.2	1.1	0.6
<i>Streptococcus.mitis</i>	2	2.2	1.1	0.6
<i>S. pneumoniae</i>	2	2.2	1.1	0.6
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Viridans Streptococcus group</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Paenibacillus alvei</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Gemella haemolysans</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Bacillus</i> spp.	1	1.1	0.5	0.3
<i>Bacillus thuringiensis</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Bacillus cereus</i>	1	1.1	0.5	0.3
Toplam	39	42.5	20.9	11.6

MSKNS: Metisiline Duyarlı Kogülaz Negatif Staphylococcus

MSSA: Metisiline Duyarlı *S. aureus*

Tablo 20: Kan kültürlerinden izole edilen polimikrobiyal etkenler

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	Bakteremiler içindeki oran (%)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
GSBL(+) <i>E.coli</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>S. pneumoniae</i>				
<i>E.coli</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>Nocardia</i> spp.				
<i>E.coli</i>	1	1.1	0.5	0.3
<i>E.faecium</i>				
<i>K. pneumoniae</i>				
<i>E.coli</i>	1	1.1	0.5	0.3
MRSE				
Toplam	4	4.3	2.1	1.2

Kan kültüründen izole edilen fungal etkenlere bakıldığında ilk sırada *Candida tropicalis* olup tüm ataklar içindeki oranı %0.9 idi. Bir hastada kandan *Aspergillus* spp. izole edildi, tüm ataklar içindeki oranı %0.3 idi. Bir hastada ise *Trichosporon asahii* izole edildi, bunun da tüm ataklar içinde oranı %0.3 idi. Kandan izole edilen fungusların dağılımları Tablo 21’de görülmektedir.

Tablo 21: Kan kültürlerinden izole edilen funguslar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	Bakteremiler içindeki oran (%)	MDE’ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
<i>C. tropicalis</i>	3	3.3	1.6	0.9
<i>Aspergillus</i> spp.	1	1.1	0.5	0.3
<i>T. asahii</i>	1	1.1	0.5	0.3
Toplam	5	5.4	2.7	1.5

Hastalarda kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında Gram pozitif mikroorganizmaların oranı tüm ataklar içinde %17.3 olup en sık boğaz ve idrar kültürlerinden izole edildiği görüldü. Boğaz kültürlerinin tüm ataklar içindeki oranı %6.3 idi. Grup A Beta Hemolitik streptokoklar (GABHS) boğaz kültüründen en fazla izole edilen mikroorganizma oldu. İdrar kültürlerinin tüm ataklar içindeki oranı %3.0 olup, en sık izole edilen mikroorganizmalar *Enterococcus* spp. idi. Gram pozitif mikroorganizmalar daha sonra en sık kateter ve yara kültürlerinden izole edildi. Kan dışı odaklardan alınan kültürlerden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmalar Tablo 22’de görülmektedir.

Tablo 22: Kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
Boğaz	21	11.2	6.3
GABHS	20	10.7	6.0
<i>Enterococcus spp.</i>	1	0.5	0.3
İdrar	10	5.3	3.0
<i>E. faecium</i>	3	1.6	0.9
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	1.1	0.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1.1	0.6
MSSE	1	0.5	0.3
<i>Lactobacillus spp.</i>	1	0.5	0.3
MRKNS	1	0.5	0.3
Ağız içi lezyonlar	7	3.7	2.1
<i>S. mitis</i>	3	1.6	0.9
<i>S. intermedius</i>	1	0.5	0.3
<i>Streptococcus parasanginosus</i>	1	0.5	0.3
<i>Enterococcus gallinorum</i>	1	0.5	0.3
<i>Bacillus spp.</i>	1	0.5	0.3
Kateter	3	1.6	0.9
<i>S. intermedius</i>	1	0.5	0.3
<i>S. oralis</i>	1	0.5	0.3
MRSE	1	0.5	0.3
Yara	3	1.6	0.9
<i>E. faecium</i>	1	0.5	0.3
<i>S. mitis</i>	1	0.5	0.3
MRSA	1	0.5	0.3
KiA	2	1.1	0.6
<i>Brevibacterium spp.</i>	1	0.5	0.3
MRKNS	1	0.5	0.3
Püy	2	1.1	0.6
MSSE	1	0.5	0.3
<i>E. faecium</i>	1	0.5	0.3
BAL	2	1.1	0.6
<i>S. mitis</i>	1	0.5	0.3
<i>S. parasanginosus</i>	1	0.5	0.3
Balgam	2	1.1	0.6
<i>S. pneumoniae</i>	1	0.5	0.3
MRKNS	1	0.5	0.3
Apse	1	0.5	0.3
<i>S. mitis</i>	1	0.5	0.3
Toplam	53	28.3	17.3

Kan dışındaki odaklardan izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların tüm ataklar içindeki oranı %12.0 idi. En sık idrar kültüründen izole edilmiş olup, tüm ataklar içindeki oranları % 5.4 idi. İdrardan en sık izole edilen mikroorganizma *E.coli* olup tüm ataklar içindeki oranı % 4.2 idi. Bunların %28.6'sında GSBL üretimi vardı. İdrardan sonra Gram negatif mikroorganizmalar en sık yara kültürlerinden izole edildi. Kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların dağılımları Tablo 23'de görülmektedir.

Tablo 23: Kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran(%)
İdrar	18	9.6	5.4
<i>E.coli</i>	14	7.5	4.2
<i>K. pneumoniae</i>	3	1.6	0.9
<i>E.cloacae</i>	1	0.5	0.3
Yara	5	2.7	1.5
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.1	0.6
GSBL(+) <i>E. coli</i>	2	1.1	0.6
GSBL(+) <i>K. pneumoniae</i>	1	0.5	0.3
BAL	4	2.1	1.2
<i>S. maltophilia</i>	2	1.1	0.6
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	1.1	0.6
Ağız içi lezyonlar	4	2.1	1.2
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0.5	0.3
GSBL(+) <i>E. coli</i>	2	1.1	0.6
<i>E. cloacae</i>	1	0.5	0.3
Boğaz	3	1.6	0.9
<i>P.aeruginosa</i>	1	0.5	0.3
<i>K. pneumoniae</i>	1	0.5	0.3
<i>E. aerogenes</i>	1	0.5	0.3
Apse	2	1.1	0.6
GSBL(+) <i>E. coli</i>	1	0.5	0.3
GSBL(+) <i>K. pneumoniae</i>	1	0.5	0.3
Kateter	2	1.1	0.6
GSBL(+) <i>E. coli</i>	1	0.5	0.3
<i>E. coli</i>	1	0.5	0.3
BOS	1	0.5	0.3
GSBL(+) <i>E. coli</i>	1	0.5	0.3
Vajen	1	0.5	0.3
<i>Acinetobacter</i> spp	1	0.5	0.3
Toplam	40	21.4	12.0

Funguslar kan dışı odaklardan %91.8 oranında izole edildi. Kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen fungusların tüm ataklar içindeki oranı %15.5 idi. Funguslar en sık tüm ataklar içinde orofarengeal bölgeden izole edildi (%10.2). MDE'ler içindeki oranı ise %18.1 idi. Funguslar orofarengeal bölgeden %8.1'lik oranla ağız içindeki lezyonlardan izole edildiler. Ağız içindeki lezyonlardan en sık *C.albicans* izole edildi. Kan dışındaki odaklardan izole edilen fungusların dağılımları Tablo 24'de görülmektedir.

Tablo 24: Kan dışındaki odaklardan alınan kültürlerden izole edilen funguslar

Mikroorganizma	Atak sayısı (n)	MDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
Ağız içi lezyonlar	27	14.4	8.1
<i>C. albicans</i>	22	11.2	6.6
<i>C. glabrata</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida kefir</i>	2	1.1	0.6
<i>C. tropicalis</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida spp.</i>	1	0.5	0.3
Boğaz	7	3.7	2.1
<i>C. albicans</i>	4	2.1	1.2
<i>Candida non albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida spp.</i>	2	1.1	0.6
İdrar	5	2.7	1.5
<i>C. albicans</i>	2	1.1	0.6
<i>Candida non albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida spp.</i>	1	0.5	0.3
<i>C. kefir</i>	1	0.5	0.3
Balgam	5	2.7	1.5
<i>C. albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida non albicans</i>	2	1.1	0.6
<i>Candida spp.</i>	2	1.1	0.6
BAL	3	1.6	0.9
<i>C.albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida non albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Aspergillus terreus</i>	1	0.5	0.3
Özafagus endoskopik biyopsi materyali	2	1.1	0.6
<i>C albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Candida spp.</i>	1	0.5	0.3
Deri	2	1.1	0.6
<i>Candida non albicans</i>	1	0.5	0.3
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0.5	0.3
Gaita	2	1.1	0.6
<i>Candida spp.</i>	2	1.1	0.6
Nazal endoskopik sinüs biyopsi materyali	2	1.1	0.6
<i>A. flavus</i>	2	1.1	0.6
Apse	1	0.5	0.3
<i>C. albicans</i>	1	0.5	0.3
Toplam	56	29.9	16.7

EORTC/MSG kriterlerine göre 9'u kanıtlanmış (mikrobiyolojik, radyolojik ve histopatolojik), 17'si olası toplam 26 atakta invaziv aspergilloz (İA) tanımlandı. Tüm ataklar içindeki İA oranı %7,8 idi. Bu atakların altta yatan hastalıklarına bakıldığında bir atak AA, yedi atak ALL, 14 atak AML ve dört atak NHL tanısı ile takip ediliyordu. Ataklardan 16'sı remisyon indüksiyon, 10'u konsolidasyon tedavisi alıyordu. Atakların 7'sinde fludarabin kullanımı mevcuttu. 26 atağın 25'inde radyolojik bulgu mevcut olup, bir atak deri tutulumu ile seyrettiğinden radyolojik bulgu tespit edilmedi. Radyolojik olarak en sık tanımlanan lezyonlar YRBT 'de akciğerde nodüler lezyonlar ve buzlu cam görünümü idi. Dört atakta YRBT'de halo görünümü vardı. İki atakta beyin MRG'de santrali nekrotik etrafında ödemin olduğu nodüler lezyonlar tanımlandı. Bir atakta paranasal BT'de inflamatuvar yumuşak doku değerleri ve sinüs tavanında destrüksiyon, beş atakta ise YRBT ile birlikte paranasal BT'de yumuşak doku değerleri ve pansinüzit tanımlandı.

Kanıtlanmış dokuz atak irdelendiğinde; İki sinopulmoner tutulumu olan atakta nazal endoskopik biyopsi ile alınan kültürlerden *A.flavus* izole edildi ve histopatolojik olarak ta aspergilloz ile uyumluydu. Bir atakta bronkoskopi ile alınan biyopsi örneğinden *A.terreus* izole edildi ve histopatoloji ile mikrobiyolojik bulgu desteklendi. Kanıtlanmış pulmoner aspergillozlu 4 olguya bronkoskopi ve BAL yapıldı ve bunların üçünde bronkoskopi ile alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde aspergilloz tanımlandı. Serebral tutulumla seyreden hastada klinik ve kranial MRG bulguları ile invaziv fungal enfeksiyondan şüphelenilerek beyin cerrahi tarafından kraniotomi ile apse eksizyonu ve drenajı yapıldı. Apse materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda hastaya serebral aspergilloz tanısı konuldu. Fungemiyle seyreden bir olguda akciğerde lezyonları olmasına rağmen, klinik durumu ve hematolojik parametreleri uygun olmadığından, herhangi bir invaziv işlem yapılmadan hasta eksitus oldu. Hastanın kan kültüründen *Aspergillus spp.* izole edildi. 1 hastada ayak derisindeki lezyonlar nedeniyle deriden alınan biyopsi materyalinden *A.flavus* izole edildi ve kutanöz aspergilloz tanısı konuldu (Tablo 25). İA tanımlanan atakların akciğer grafisi, YRBT, beyin MRG, bronkoskopik inceleme görüntüsü, mikrobiyolojik ve histopatolojik görüntülerinden örnekler resimlerde verilmiştir (Resim1–12). 17 olası pulmoner aspergillozlu hastalara klinik ve hematolojik bulguları uygun olmadığından bronkoskopi yapılamadı. Dört hastada BAL'ın mikrobiyolojik ve sitolojik incelemelerinde ise fungus tespit edilemedi.

Tablo 25: Kanıtlanmış invaziv aspergillozlu atakların özellikleri

Altta yatan hastalık	Yaş	Cinsiyet	Enfeksiyon odağı	Radyolojik bulgu	Dökümantasyon	Etken
ALL	17	Kadın	Sinopulmoner	(+)	Mikrobiyolojik+ Histopatolojik	<i>A.flavus</i>
ALL	28	Erkek	Pulmoner	(+)	Mikrobiyolojik+ Histopatolojik	<i>A.terreus</i>
AA	33	Erkek	Sinopulmoner	(+)	Mikrobiyolojik+ Histopatolojik	<i>A.flavus</i>
AML	56	Kadın	Pulmoner	(+)	Histopatolojik	-
ALL	35	Kadın	Pulmoner, fungemi	(+)	Mikrobiyolojik	<i>A.flavus</i>
NHL	45	Kadın	Deri	(-)	Mikrobiyolojik+ Histopatolojik	<i>A.flavus</i>
AML	52	Erkek	Serebral	(+)	Histopatolojik	-
AML	40	Kadın	Pulmoner	(+)	Histopatolojik	-
AML	58	Erkek	Pulmoner	(+)	Histopatolojik	-

1.b. Klinik Olarak Dökümante Edilmiş Enfeksiyonlar: KDE'lerin sayısı 191(%57.0) olup bunların 124 (%37.0)'ünde aynı zamanda MDE vardı. 67 (%20.0) atakta MDE olmadan tek başına KDE vardı. KDE'ler; 14 atakta selülit, 13 atakta solunum sistemi enfeksiyonu, 10 atakta deri (döküntü ile seyreden lezyonlar), 10 atakta katetere bağlı enfeksiyon, 9 atakta orofarengeal bölge enfeksiyonu, 7 atakta apse, karın ağrısı olan 4 atakta da gastrointestinal sisteme bağlı bir enfeksiyon olarak değerlendirildi. KDE'lerin dağılımları Tablo 26'da görülmektedir.

Tablo 26: Klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonların dağılımları

Enfeksiyon Odağı	Atak Sayısı (n)	KDE'ler içindeki oran (%)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
Selülit	14	20.9	4.2
SSE	13	19.4	3.9
Kateter	10	14.9	3.0
Deri	10	14.9	3.0
Orofarengeal enfeksiyonlar	9	13.4	2.7
Apse	7	10.4	2.1
GISE	4	6.1	1.2
Toplam	67	100	20.0

1.c. Nedeni Bilinmeyen Ateş: Tüm ataklar içinde 81 atak (%24.1) NBA olarak yorumlandı. NBA'ların 8'inde radyolojik incelemelerde patolojiler tanımlanmasına rağmen klinik bir odak ya da mikrobiyolojik olarak bir patojen tanımlanamadı.

2. Hastalara Uygulanan Antimikrobiyal Tedaviler ve Tedavi Sonu Değerlendirme

2.a Antibakteriyel Tedavilerin Değerlendirilmeleri

Atakların antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce MASCC skoru hesaplandı. Tüm ataklarda ortalama skor 19.9 ± 3.3 (9–24) olup tedaviler MASCC skorundan bağımsız olarak planlandı. Tüm atakların antibakteriyel tedavi başlandığı zaman mutlak nötrofil sayıları 237.5 ± 428.2 idi. Hastaneye yattıktan sonra tedaviye başlama zamanı ortalama 12 ± 6.7 gün idi. 43 (%12.8) atakta monoterapi, 280 (%83.6) atakta amikasin ile kombinasyon, 12 (%3.6) atakta ise farklı başlangıç antimikrobiyal kombinasyon tedavileri uygulandı. Ataklarda kullanılan başlangıç tedavileri Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27: Febril nötropeni ataklarında kullanılan antibakteriyel tedaviler

Başlanan tedavi	Atak sayısı (n)	Tüm ataklar içindeki oran (%)
Monoterapi	43	12.8
Piperasilin/Tazobaktam	31	9.3
Sefaperazon/sulbaktam	8	2.4
Sefepim	4	1.2
Aminoglikozit ile kombinasyon	280	83.6
Piperasilin/Tazobaktam +Amikasin	139	41.5
Sefepim + Amikasin	133	39.8
Sefaperazon/sulbaktam + Amikasin	5	1.5
İmipenem + Amikasin	3	0.9
Diğer kombinasyonlar	12	3.6
Piperasilin/Tazobaktam + Amikasin +Vorikonazol	3	0.9
Piperasilin/Tazobaktam + Vorikonazol	2	0.6
Sefepim + Amikasin + Vorikonazol	2	0.6
Sefaperazon/sulbaktam + Amikasin + Vorikonazol	2	0.6
Piperasilin/Tazobaktam + Amikasin +Teikoplanin	1	0.3
Sefepim +Vankomisin	1	0.3
Toplam	335	100

FEN ataklarında kullanılan antibakteriyel tedavilerden CEF+AK, PTZ, PTZ+AK, SCF; SCF+AK dışında başlanan tedavilerin sayıları az olduğundan değerlendirilme dışında bırakıldı. Başlangıç antibakteriyel tedavilere göre atakların özellikleri Tablo 28’de görülmektedir.

Tablo 28: Febril nötropeni ataklarında kullanılan antibakteriyel tedavilere göre atakların özellikleri

Başlangıç tedavisi	CEF	CEF+AK	SCF	SCF+AK	PTZ	PTZ+AK
Atak sayısı	4	133	8	5	31	139
1.atak (n=167)	3 (%1.8)	61 (%36.5)	3 (%1.8)	3 (%1.8)	12 (%7.2)	85 (%50.9)
2.atak (n=88)	1 (%1.1)	47 (%53.4)	2 (%2.2)	1 (%1.2)	6 (%6.8)	31 (%35.2)
3.atak (n=42)	-	17 (%40.5)	2 (%4.8)	1 (%2.4)	9 (%21.4)	13 (%30.9)
4.atak (n=20)	-	8 (%40.0)	-	-	4 (%20.0)	8 (%40.0)
5.atak (n=3)	-	-	1 (%33.3)	-	-	2 (%66.7)
Cinsiyet						
Erkek	2 (%50.0)	61 (%45.9)	4 (%50.0)	1 (%20.0)	19 (%61.3)	88 (%63.3)
Kadın	2 (%50.0)	72 (%54.1)	4 (%50.0)	4 (%80.0)	12 (%38.7)	51 (%36.7)
Yaş	41.3±15.7	49.2±15.0	47.5±13.7	47±12.0	48.1±14.2	39.9±14.2
Hastalık						
Lösemi (n=215)	3 (%75.0)	89 (%66.9)	6 (%75.0)	4 (%80.0)	24 (%77.4)	89 (%64.0)
Lenfoma (n=70)	1 (%25.0)	30 (%22.6)	2 (%25.0)	1 (%20.0)	6 (%19.4)	30 (%21.6)
Diğer (n=29)	-	14 (%10.5)	-	-	1 (%3.2)	14 (%10.1)
KDE (n=56)	1 (%1.8)	27 (%48.2)	4 (%7.1)	-	1 (%1.8)	23 (%41.1)
MDE (n=165)	2 (%1.2)	72 (%43.6)	2 (%1.2)	3 (%1.8)	-	86 (%52.1)
NBA (n=99)	1 (%1.0)	34 (%34.3)	2 (%2.0)	2 (%2.0)	30 (%30.3)	30 (%30.3)

2a.i. Modifikasyonsuz yanıt değerlendirmeleri

CEF+AK ile PTZ+AK karşılaştırıldığında MASCC skoru, MNS, ateş kontrol zamanı ve nötropeniden çıkma zamanları ile hospitalizasyon zamanları arasında bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında CEF+AK grubunda modifikasyon yapılmadan yanıt oranı, %43.6 iken PTZ+AK grubunda bu oran %43.2 olup her iki grup arasında tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29: Febril nötropenik ataklarda kullanılan sefepim+amikasin ve piperasilin/tazobaktam +amikasin tedavilerinin modifikasyonsuz yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	CEF+AK (n=133)	PTZ+AK (n=139)	p
Yatışın kaçınıcı günü başlandı	12.7±10.4	12.2±7.5	0.986
MASCC skoru	19.8±3.4	20.1±3.1	0.611
MNS	200.8±313.8	187.2±303.4	0.395
Ateş kontrol zamanı (gün)	3.2±1.6	2.9±2.0	0.208
Hospitalizasyon süresi (gün)	12.3±8.0	10.3±10.5	0.087
Nötropeniden çıkma zamanı (gün)	7.1±4.7	5.8±3.0	0.095
Yanıt oranı: n(%)	58 (%43.6)	60 (%43.2)	0.941

SCF ve SCF+AK tedavilerinde modifikasyon yapılmadan yanıt değerlendirmesi yapıldığında sayısal olarak az olduklarından istatistiksel analiz uygulanmadı. Bu antibakteriyel tedavilerin değerlendirmesi Tablo 30’da görülmektedir.

Tablo 30: Febril nötropenik ataklarda kullanılan sefaperazon/sulbaktam ve sefaperazon/sulbaktam+amikasin tedavilerinin modifikasyonsuz yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	SCF (n=8)	SCF+AK (n=5)
Yatışın kaçınıcı günü başlandı	5.0±5.3	15.5±6.4
MASCC skoru	21±3.5	19.6±2.6
MNS	102.7±147.8	257.1±502.6
Ateş kontrol zamanı (gün)	2.3±1.5	2.5±0.7
Hospitalizasyon süresi (gün)	13.3 ±8.5	11.5±3.5
Nötropeniden çıkma zamanı (gün)	5.8±3.8	8.0±2.8
Yanıt oranı: n(%)	6 (%75)	2 (%40)

PTZ ve PTZ+AK tedavileri karşılaştırıldığında MASCC skoru, MNS, ateş kontrol zamanı ve nötropeniden çıkma zamanları ile hospitalizasyon zamanları arasında bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında PTZ grubunda modifikasyon yapılmadan yanıt oranı, %29.0 iken PTZ+AK grubunda bu oran %43.2 olup her iki grup arasında tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$)(Tablo 31).

Tablo 31: Febril nütropenik ataklarda kullanılan piperasilin/tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam +amikasin tedavilerinin modifikasyonsuz yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	PTZ (n=31)	PTZ+AK (n=139)	p
Yatışın kaçınıcı günü başladı	12.9±6.9	12.2±7.5	0.270
MASCC skoru	19.9±3.0	20.1±3.1	0.712
MNS	102.7±147.8	187.2±303.4	0.129
Ateş kontrol zamanı (gün)	2.2±0.7	2.9±2.0	0.460
Hospitalizasyon süresi (gün)	10.1±7.7	10.3±10.5	1.000
Nötropeniden çıkma zamanı (gün)	4.8±1.8	5.8±3.0	0.376
Yanıt oranı: n(%)	9 (%29.0)	60 (%43.2)	0.212

2.a.ii. Modifikasyonlu yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç antibakteriyel tedavilerin modifikasyonlu yanıt değerlendirmeleri de yapıldığında; CEF+AK ile PTZ+AK karşılaştırıldığında hospitalizasyon süresi, nütropeniden çıkma zamanı, antifungal kullanımı, glikopeptid kullanımı ve karbapenem kullanımı ile diğer tedavilerle yapılan modifikasyonlarla yanıt değerlendirmeleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). CEF+AK grubunun modifikasyonlu yanıt oranı %47.4, PTZ+AK grubunun modifikasyonlu yanıt oranı %46.0 idi. Her iki başlangıç tedavisinin modifikasyonlu yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasındaki değerlendirme Tablo 32’de görülmektedir.

SCF ve SCF+AK tedavilerinde modifikasyonlu yanıt değerlendirmesi yapıldığında sayısal olarak az olduklarından istatistiksel analiz uygulanmadı. Bu antibakteriyel tedavilerin değerlendirmesi Tablo 33’de görülmektedir.

PTZ ve PTZ+AK karşılaştırıldığında hospitalizasyon süresi, nütropeniden çıkma zamanı, antifungal kullanımı, glikopeptid kullanımı ve karbapenem kullanımı ile diğer tedavilerle yapılan modifikasyonlarla yanıt değerlendirmeleri arasında fark yoktu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). PTZ grubunda modifikasyonlu yanıt oranı %51.6, PTZ+AK grubunda %46.0 olup, her iki grup arasında modifikasyonlu yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasındaki değerlendirme Tablo 34’de görülmektedir.

Tablo 32: Febril nötropenik ataklarda kullanılan sefepim+amikasin ve piperasilin/Tazobaktam +amikasin tedavilerinin modifikasyonlu yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	CEF+AK (n=133)	PTZ+AK (n=139)	p
Hospitalizasyon süresi (gün)	20.9±12.2	21.4±12.1	1.000
Nötropeniden çıkma zamanı (gün)	15.0±9.1	16.3±9.8	0.387
AF kullanımı, n(%)	53 (%39.8)	59 (%42.4)	0.664
AF modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	29 (%54.7)	34 (%57.6)	0.756
GP kullanımı, n(%)	39 (%29.3)	38 (%27.3)	0.716
GP modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	18 (%46.1)	18 (%47.4)	0.914
Karbapenem kullanımı, n(%)	28 (%21.1)	31 (%22.3)	0.802
Karbapenem modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	14 (%50.0)	11 (%7.9)	0.259
Diğer modifikasyon ile yanıt oranı, n(%)	2 (%100)	1 (%100)	0.854
Yanıt oranı, n(%)	63 (%47.4)	64 (%46.0)	0.826

Tablo 33: Febril nötropenik ataklarda kullanılan sefaperazon/sulbaktam ve sefaperazon/sulbaktam+amikasin tedavilerinin modifikasyonlu yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	SCF (n=8)	SCF+AK (n=5)
Hospitalizasyon süresi (gün)	32.0±11.3	25.3±13.8
Nötropeniden çıkma zamanı (gün)	17.0±0.1	25.5±9.2
AF kullanımı, n(%)	2 (%25.0)	3 (%60.0)
AF modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	0	1 (%33.3)
GP kullanımı, n(%)	1 (%12.5)	1 (%20.0)
GP modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	0	0
Karbapenem kullanımı, n(%)	1 (%12.5)	3 (%60.0)
Karbapenem modifikasyonu ile yanıt oranı, n(%)	1 (%100.0)	1 (%20.0)
Diğer modifikasyon ile yanıt oranı, n(%)	0	0
Yanıt oranı, n(%)	1 (%12.5)	2 (%40.0)

Tablo 34: Febril nötroopenik ataklarda kullanılan piperasilin/tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam +amikasin tedavilerinin modifikasyonlu yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	PTZ (n=31)	PTZ+AK (n=139)	p
Hospitalizasyon süresi (gün)	17.0±1.8	21.4±12.1	0.118
Nötroopeniden çıkma zamanı (gün)	13.2±6.7	16.3±9.8	0.050
AF kullanımı, n (%)	19 (%61.3)	59 (%42.4)	0.056
AF modifikasyonu ile yanıt oranı, n (%)	7 (%36.8)	34 (%57.6)	0.114
GP kullanımı, n (%)	12 (%38.7)	38 (%27.3)	0.208
GP modifikasyonu ile yanıt oranı, n (%)	3 (%25.0)	18 (%47.4)	0.171
Karbapenem kullanımı, n (%)	12 (%38.7)	31(%22.3)	0.057
Karbapenem modifikasyonu ile yanıt oranı, n (%)	4 (%12.9)	11 (%7.9)	0.894
Diğer modifikasyon ile yanıt oranı, n (%)	2 (%100)	1(%100)	0.789
Yanıt oranı, n (%)	16 (%51.6)	64 (%46.0)	0.574

2.a.iii. Toplam yanıt değerlendirmeleri

CEF+AK ile PTZ+AK karşılaştırıldığında modifikasyonsuz yanıt oranı (p=0.941), modifikasyonlu yanıt oranı (p=0.826), yanıt alınmayan atak (p=0.625), mortalite (p=0.839) açısından değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Toplam yanıt değerlendirmelerine bakıldığında CEF+AK'da toplam yanıt oranı %91.0, PTZ+AK'da toplam yanıt oranı %89.2 idi. Toplam yanıt oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.625). İki grup arasındaki toplam yanıt değerlendirmeleri Tablo 35'de görölmektedir.

Tablo 35: Febril nötroopenik ataklarda kullanılan sefepim+amikasin ve piperasilin/Tazobaktam +amikasin tedavilerinin toplam yanıt değerlendirmeleri

Yanıt oranı	CEF+AK (n=133)	PTZ+AK (n=139)	p
Modifikasyonsuz yanıt oranı	58 (%43.6)	60 (%43.2)	0.941
Modifikasyonlu yanıt oranı	63 (%47.4)	64 (%46.0)	0.826
Yanıt alınmayan atak	12 (%9.0)	15 (%10.8)	0.625
Mortalite	6 (%4.5)	7 (%5.0)	0.839
Toplam yanıt oranı	121 (%91.0)	124 (%89.2)	0.625

SCF ve SCF+AK tedavilerinde toplam yanıt değerlendirmesi yapıldığında sayısal olarak az olduklarından istatistiksel analiz uygulanmadı. Bu antibakteriyel tedavilerin değerlendirmesi Tablo 36’da görölmektedir.

Tablo 36: Febril nötroopenik ataklarda kullanılan sefaperazon/sulbaktam ve sefaperazon/sulbaktam+amikasin tedavilerinin toplam yanıt değerlendirmeleri

Yanıt oranı	SCF (n=8)	SCF+AK (n=5)
Modifikasyonsuz yanıt oranı	6 (%75.0)	2 (%40.0)
Modifikasyonlu yanıt oranı	1 (%12.5)	2 (%40.0)
Yanıt alınamayan atak	1 (%12.5)	1 (%20.0)
Mortalite	1 (%12.5)	1 (%20.0)
Toplam yanıt oranı	7 (%87.5)	4 (%80.0)

PTZ ile PTZ+AK karşılaştırıldığında modifikasyonsuz yanıt oranı ($p=0.212$), modifikasyonlu yanıt oranı ($p=0.574$), yanıt alınmayan atak ($p=0.190$), mortalite ($p=0.320$) açısından değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Toplam yanıt değerlendirmelerine bakıldığında PTZ’ de toplam yanıt oranı %80.6, PTZ+AK’da toplam yanıt oranı %89.2 idi. Toplam yanıt oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.190$). İki grup arasındaki toplam yanıt değerlendirmeleri Tablo 37’de görölmektedir.

Tablo 37: Febril nötroopenik ataklarda kullanılan piperasilin/tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam +amikasin tedavilerinin toplam yanıt değerlendirmeleri

Başlangıç tedavisi	PTZ (n=31)	PTZ+AK (n=139)	p
Modifikasyonsuz yanıt oranı	9 (%29.0)	60 (%43.2)	0.212
Modifikasyonlu yanıt oranı	16 (%51.6)	64 (%46.0)	0.574
Yanıt alınamayan atak	6 (%19.4)	15 (%10.8)	0.190
Mortalite	3 (%9.7)	7 (%5.0)	0.320
Toplam yanıt oranı	25 (%80.6)	124 (%89.2)	0.190

2.b. Antifungal Tedavilerin Değerlendirmeleri

335 ataktan 139'una antifungal tedavi uygulandı. Bunların 136'sına antibakteriyel tedavi sonrası takiplerde ekleme yapılırken, 3'ü antibakteriyel tedavi ile aynı gün diğer modifikasyonlarla birlikte başlandı ve bu 3 atak değerlendirilme dışı bırakıldı. FEN ataklarında altta yatan hastalıklara göre antifungal kullanımı değerlendirildiğinde; lösemili ataklarda ve diğer hastalığı olanlarda lenfomalı ataklardan daha fazla antifungal kullanımı olduğu belirlendi ($p<0.0005$). Lösemi ve diğer hastalığı olan atakların MASCC skorları da karşılaştırıldığında her iki grubun lenfomalı ataklardan daha düşük MASCC skoruna sahip olduğu görüldü ($p<0.0005$). Alta yatan hastalıklara ve MASCC skorlarına göre antifungal gereksinimi Tablo 38'de görülmektedir.

Tablo 38: Alta yatan hastalıklara ve MASCC skorlarına göre antifungal gereksinimi

Hastalık	Lösemi (n=226)	Lenfoma (n=78)	Diğer (n=31)	p
Antifungal kullanımı				
Var, n(%)	113 (%50.0)	20 (%25.6)	6 (%19.9)	<0.0005
Yok, n(%)	113 (%50.0)	58 (%74.4)	25 (%80.1)	
MASCC	19.4±3.4	21.4±2.3	19.6±3.5	<0.0005

Antifungal tedavide, KAMB 50(%36.8), LAMB 13(%9.6), CAS 52(%38.2), VOR 24(%17.6) atakta kullanıldı. Antifungal tedavilerin başlangıç tedavisini takiben başlanma zamanı tüm antifungaller için ortalama 7.0 ± 4.6 gün idi. Antifungallerin tek tek başlangıç antibakteriyel tedaviyi takiben ortalama başlangıç zamanları, MNS ve aldıkları kemoterapi protokolleri (remisyon-indüksiyon, konsolidasyon) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Antifungaller MASCC skoru açısından değerlendirildiğinde; VOR başlanan atakların KAMB, CAS ve LAMB alan ataklardan MASCC skorunun daha düşük olduğu belirlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). FEN ataklarında antifungal başlanma endikasyonları değerlendirildiğinde 61(%43.9) atakta ampirik, 63(%45.3) atakta preemptif, 15(%10.8) atakta da hedefe yönelik olarak kullanıldığı görüldü. Antifungallerin kullanım endikasyonları tek tek incelendiğinde LAMB ve CAS'ın daha çok ampirik başlandığı, KAMB ve VOR'un daha çok preemptif kullanıldığı görülürken, hedefe yönelik tedavide ise en sık VOR'un kullanıldığı görüldü.

($p=0.018$). Antifungal tedavi başlanan FEN ataklarının özellikleri Tablo 39’da görülmektedir.

Tablo 39: Antifungal tedavi başlanan atakların özellikleri

Antifungal tedavi	KAMB (n=50)	LAMB (n=13)	CASP (n=52)	VOR (n=24)	p
Başlangıç antibakteriyel tedavinin kaçınıcı gününde başladı?	6.7±4.0	6.8±5.7	7.2±4.9	8.0±5.7	0.831
MASCC	19.0±3.5	19.2±3.1	19.2±2.8	16.1±4.7	0.003
MNS	217.4±280.1	185.0±267.2	186.0±315.1	326.9±401.7	0.440
Altta yatan hastalık tedavi					
Remisyon-indüksiyon	17 (%34.0)	7 (%53.8)	21 (%40.4)	15 (%62.5)	0.410
Konsolidasyon	33 (%66.0)	6 (%46.2)	31 (%59.6)	7 (%37.5)	
Başlanma nedeni					
Ampirik	23 (%46.0)	8 (%61.5)	28 (%53.8)	2 (%8.3)	0.018
Preemptif	24 (%48.0)	3 (%23.1)	21 (%40.4)	15 (%62.5)	
Hedefe yönelik	3 (%6.0)	2 (%15.4)	3 (%5.8)	7 (%29.2)	

FEN ataklarında kullanılan antifungal tedaviler; öncesinde antifungal kullanımı, varsa değiştirilme nedenleri, toplam kullanma süresi, yan etki, tedavi yanıtı ve mortalite açısından değerlendirildi. VOR ve LAMB öncesinde bir antifungal kullanımı varken, KAMB ve CAS öncesinde herhangi bir antifungal kullanımı yoktu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0005$). CAS ve LAMB’da önceki antifungal değiştirilme nedeni, önceki antifungale yan etki gelişmesi iken, VOR da tedavi değişikliğine en önemli neden önceki antifungale yanıtızsızlık olarak belirlendi.

Antifungal tedaviler arasında hastanede yatarken kullanma süresi açısından farklılık yoktu ($p=0.189$). Tüm antifungaller için kullanma süreleri ortalama 15.2 ± 10.9 gün idi. Ancak invaziv aspergilloz tanısı nedeniyle VOR başlanan hastalarda taburculuk sonrasında da oral VOR ile tedaviye uzun süre devam edildi (Radyolojik olarak BT bulguları kaybolup, tam düzelme oluncaya kadar).

Antifungal tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ateşin kontrol altına alınması kriter olarak belirlendi. Ateşin kontrol altına alınma zamanı tüm antifungaller için ortalama 4.4 ± 5.1 gün idi. Bu süre KAMB için 3.0 ± 2.0 , CAS için 3.4 ± 2.0 , LAMB için 3.0 ± 0 gün iken VOR için ise 7.9 ± 9.0 gün idi. Ateşin kontrol altına alınmasında VOR’da yanıt oranı

en yüksek iken, en düşük yanıt oranı LAMB ile oldu. KAMB ve CAS'daki yanıt oranları benzerdi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

31 atakta antifungal kullanımına bağlı yan etki görüldü. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, alerjik reaksiyon, elektrolit bozukluğu, polinöropati ve halüsinasyon antifungal tedavilere bağlı gelişen yan etkiler olarak belirlendi. KAMB kullanılan ataklarda %44 oranında ilaca bağlı yan etki gözlemlendi. Yan etkiler içinde nefrotoksisite ve elektrolit bozukluğu en sık KAMB'da gelişirken, VOR kullanan hastalarda polinöropatinin önemli bir yan etki olduğu belirlendi. En az yan etki CAS kullanılan ataklarda gözlemlendi. KAMB diğer antifungallerle karşılaştırıldığında daha sık yan etki geliştiği belirlendi ($p<0.0005$).

Antifungaller mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.975$). FEN ataklarında kullanılan antifungal tedavilerin yanıt değerlendirmeleri Tablo 40'da görülmektedir.

Tablo 40: Febril nütropenik ataklarda kullanılan antifungal tedavilerin yanıt değerlendirmeleri

Antifungal tedavi	KAMB (n=50)	LAMB (n=13)	CAS (n=52)	VOR (n=24)	p
Öncesinde antifungal kullanımı					
Var	-	10 (%76.9)	5 (%9.6)	24 (%100)	0.0005
Yok	50 (%100)	3 (%23.1)	47 (%90.4)	-	
Değiştirilme nedeni					
Önceki antifungale yan etki gelişmesi nedeniyle	-	9 (%90.0)	5 (%100)	-	
Önceki antifungale yanıtızsızlık nedeniyle	-	1 (%10.0)	-	24 (%100)	
Toplam kullanma süresi (gün)	13.1±9.8	14.3±6.2	16.4±12.1	17.7±12.1	0.189
Ateş kontrol zamanı	3.0±2.0	3.0±0	3.4±2.0	7.9±9.0	0.817
Antifungal tedaviye yanıt					0.001
Yanıtlı, n(%)	26 (%52.0)	1 (%7.7)	29 (%55.8)	18 (%75.0)	
Yanıtsız, n(%)	24 (%48.0)	-	23 (%44.2)	6 (%25.0)	
Yan etki	22 (%44.0)	1 (7.7)	1 (%1.9)	7 (%29.2)	P<0.0005
Nefrotoksisite, n(%)	4 (%18.2)	-	-	-	
Hepatotoksisite, n(%)	2 (%9.1)	-	1 (%100)	2 (%28.6)	
Alerjik reaksiyon, n(%)	4 (%18.2)	-	-	-	
Elektrolit bozukluğu, n(%)	12 (%54.5)	1 (%100)	-	-	
Polinöropati	-	-	-	4 (%57.1)	
Halüsinasyon	-	-	-	1 (%14.3)	
Mortalite	7 (%14.0)	2 (%15.4)	6 (%11.5)	3 (%12.5)	0.975

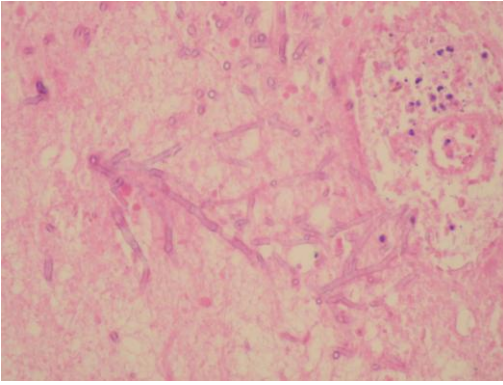
RESİMLER



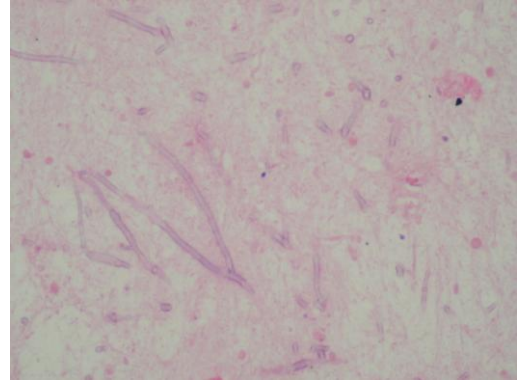
Resim 1: *A.terreus*



Resim 2: *A.flavus*



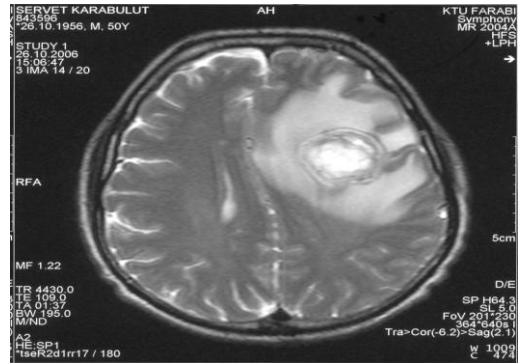
Resim 3: HE ile boyanmış histopatolojik görünüm



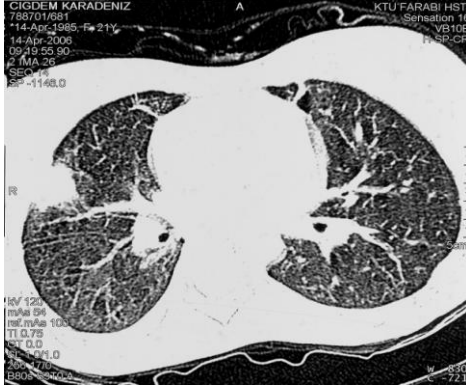
Resim 4: HE ile boyanmış histopatolojik görünüm



Resim 5: PA AC grafi, pulmoner aspergilloz



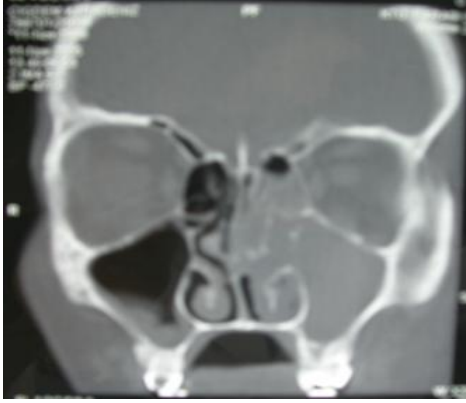
Resim 6: Serebral aspergilloz kranial MRG



Resim 7: YRBT, Pulmoner aspergilloz



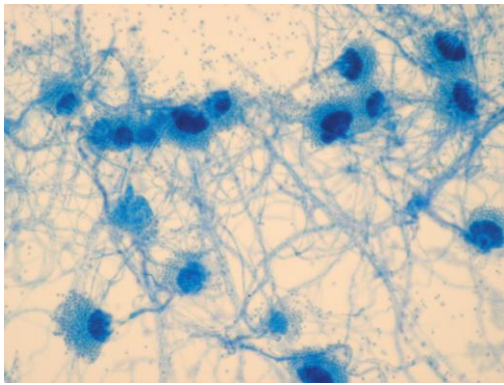
Resim 8: YRBT, Pulmoner aspergilloz



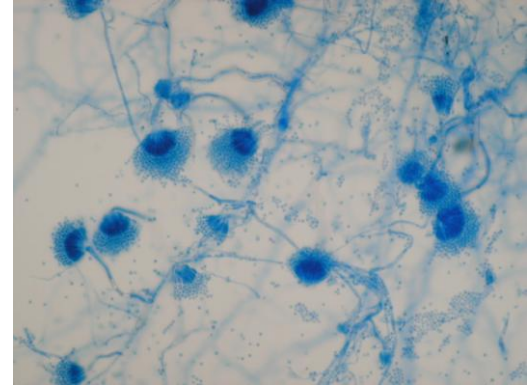
Resim 9: Paranasal BT, Sinüs aspergilloz



Resim 10: Bromkoskopi görünümü



Resim 11: Mikroskopik görünüm



Resim 12: Mikroskopik görünüm

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignitelerin tedavisinde uygulanan yoğun tedavi protokollerinin sonucunda bu hastalarda yüksek kür oranları elde edilmeye başlanmıştır. Ancak uygulanan bu yoğun kemoterapi protokolleri FEN tablosunun da daha fazla görülmesine neden olmuştur. Kontrol altına alınamayan enfeksiyonlar halen en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda görülen enfeksiyonların tanımlanmasında yaşanan problemler, yeni ortaya çıkan veya normal konakta enfeksiyona neden olmayan fırsatçı patojenler ve dolayısıyla bunlara etkili olabilecek antimikrobiyal tedaviler ile hastaların takibi, halen önemli araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Hematolojik maligniteli hastalarda altta yatan hastalıklar farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda 335 FEN atağının altta yatan hastalıkları değerlendirildiğinde, hastaların %60.9'unun akut lösemi, %24.0'ünün lenfoma, %11.0'inin ise aplastik anemi ve diğer hematolojik maligniteler olduğu görüldü. Rossini, Cherif ve Viscoli hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları çalışmalarında altta yatan hastalık olarak akut lösemiye %53.0–62.0, lenfomayı %22.0–27.0 oranlarında bulmuşlardır (135–137). Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz sonuçlarla benzerlik göstermektedir. .

FEN ataklarında enfeksiyon odakları irdelendiğinde; çalışmalarda MDE'lerde %14.0–47.0, KDE'lerde %7.0–27.0 ve NBA'larda ise %34.0–57.0 arasında oranlar bulunmuştur (78, 138–144). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise MDE %34.0, KDE %14.0 olarak bulunmuştur (145). Hastanemizden 2005 yılında Aydın ve ark. (ark.) tarafından yapılan çalışmada MDE %18.4, KDE %27.6, NBA ise %53.9 olarak bulunmuştu. Çalışmamızda ise MDE %55.9, KDE %20.0, NBA ise %24.1 oranında bulunmuştur. Sonuçlarımızdan KDE oranları literatürle benzerlik göstermekteyken, MDE oranlarımız literatürdeki oranlardan daha yüksek, NBA oranlarımız daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde hastalar yakın izleme alınmış, hastaların fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri günlük olarak değerlendirilmiştir. Hematoloji ve enfeksiyon hastalıkları klinikleri haftada iki kez düzenli olarak hasta başında vizit yapmış, endikasyonu olduğunda invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleri hızlı bir şekilde uygulanmış; bunların sonucunda da MDE oranlarımızda yükselme olurken, NBA oranlarımız da düşüş gözlenmiştir. Hastanemizde

daha önce yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında da bu oranlardaki farklılıklar dikkati çekmektedir. Enfeksiyon odaklarının tanımlanması bu hastalara kullanılacak antimikrobiyal tedavileri belirlemek açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu hasta grubunun yakın izlemi ve tanı yöntemlerinin doğru zamanlarda uygulanması ile enfeksiyon odaklarının yüksek oranda tanımlanabileceğinin önemini vurgulamaktadır.

Enfeksiyon etkeni patojenlerin belirlenmesi morbidite ve mortalite açısından önemli rol oynamaktadır. Ayrıca MDE'lerin epidemiyolojisi ampirik tedavi seçiminin de temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda 187 atakta MDE tanımlandı ve bunlardan 247 mikroorganizma izole edildi. Mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında Gram pozitiflerin oranı %27.8, Gram negatiflerin oranı %25.1, fungusların oranı %18.2 olup, %2.4 oranında da polimikrobiyal üreme tespit edildi. Atakların birinde *M.tuberculosis* (%0.3) rapor edildi. Yetmişli yıllarda FEN hastalarında Gram negatif bakteriler enfeksiyonlara neden olurken seksenli yıllarda koagulaz negatif stafilokoklar başta olmak üzere Gram pozitif patojenler enfeksiyon etkeni olarak ön plana çıkmıştır. Doksanlı yılların sonlarında Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilirken 2000'li yılların başında tekrar Gram negatif etkenler ön plana çıkmıştır (146). Çalışmamızda Gram pozitif mikroorganizmaların oranları Gram negatiflerden daha yüksek görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, Gram pozitif izolat oranlarının daha yüksek olmasının nedeni tüm kültür sonuçlarının bir arada değerlendirilmiş olmasıdır.

FEN hastalarının %30-40'ında bakteremi saptanmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda bakteremi gelişimi için risk faktörleri olarak yaş, malignite tipi ve transplantasyon türü önemli olmakla birlikte bu hasta grubunda enfeksiyonlara bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında bakteremiler başı çekmektedir (147). FEN ataklarında mikrobiyolojik sonuçlar açısından bakteremik hasta verileri yeterli olmayabilir. Bu hastalarda en sık saptanan enfeksiyon odakları akciğer, üriner sistem, deri ve yumuşak doku ve gastrointestinal sistem olup, bu enfeksiyonlarda en yaygın etkenler Gram negatif mikroorganizmalardır. Polimikrobiyal üremelerin %23'lere kadar ulaştığını gösteren çalışmalarda bunların önemli bölümünü Gram negatif mikroorganizmaların oluşturduğu gösterilmiştir (148). Çalışmamızda MDE'ler içinde en sık bakteremiler (%49.2) görülmekteydi. Bakteremilerden sonra sırasıyla, orofarengeal enfeksiyonlar, ÜSE, SSE ve yara enfeksiyonları vardı. Orofarengeal enfeksiyonlar içinde ağız içindeki plaklardan

funguslar sık olarak izole edildi. Bunlarda kolononizasyon enfeksiyon ayrımında, ateş durumunda başlanan antifungal tedaviye yanıt alındığında izole edilen mikroorganizmalar etken olarak kabul edildi. Çalışmamızda solunum sistemine ait enfeksiyon bulguları olduğunda, hastalara hematolojik parametreleri uygun olmadığından girişimsel işlemler çoğu zaman yapılamadı. Bunun sonucunda da MDE'lerde SSE daha düşük oranda bulunurken, SSE daha çok klinik olarak tanımlandı. Çalışmamızda enfeksiyon odakları benzerlik göstermekle birlikte, sıklık sırası literatürle farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda tüm atakların %27.5'inde bakteremi tespit edildi. EORTC-IDG verilerine göre 1973'te %32 olan bakteremi sıklığı 1994'te %22'ye gerilemiştir (1). Viscoli ve ark.nın çalışmasında FEN epizodlarının %29'u bakteremi ile seyretmiş (137). Norgaard ve ark.nın çalışmasında hematolojik maligniteli hastalarda bakteremi oranı %21 olarak bulunmuştur (146). Klastersky ve ark. ise hematolojik maligniteli ve solid tümörlü 2142 hastada bakteremi oranını %23 olarak bulmuştur. Solid tümörlü hastalarda bakteremik/non-bakteremik oranı 1/1 iken hematolojik maligniteli hastalarda bu oran 2.7/1 olarak daha yüksek saptanmıştır (51). Çalışmamızdaki bakteremi oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda bakteremili hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında; Gram negatif mikroorganizmaların %47.8, Gram pozitif mikroorganizmaların %42.5, fungusların %5.4 oranında olduğu görüldü. Kan kültürlerinde polimikrobiyal üremelerin oranı %4.3 olup, Gram negatiflerin görülme oranı (%55.5) daha fazlaydı. En sık izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar sırasıyla *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* idi. Bakteremilerde Gram pozitif mikroorganizmaların en sık MRKNS, fungusların ise *C.tropicalis* olduğu görüldü. Klastersky ve ark.nın çalışmasında Gram pozitif mikroorganizmalar (%56,7) izole edilmiş ve bunların büyük çoğunluğunun KNS'ler olduğu saptanmıştır. Gram negatif mikroorganizmalar da sıklık sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. olarak bulunmuştur (51). Norgaard ve ark.nın çalışmasında Gram negatif mikroorganizmaların %50 oranında izole edildiği ve tüm mikroorganizmaların %25'ini *E.coli*'nin oluşturduğu bildirilmektedir (145). Malezya'da yapılan başka bir çalışmada da 116 FEN atağında gelişen 50 bakteremi irdelendiğinde, izole edilen mikroorganizmaların %60,3'ünü Gram negatif izolatların oluşturduğu bildirilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizmanın yine *E.coli* ve *Klebsiella* spp. olduğu görülmüştür (149). Wisplinghoff ve ark.nın yaptığı çalışmada hematolojik

maligniteli ve solid tümörlü hastaların değerlendirildiği çalışmada 2340 bakteremi atağından izole edilen 2711 izolatın 1995–2000 yılları arasındaki değişimi gösterdiği bildirilmiş, 1995 yılında %61.5 olan Gram pozitif mikroorganizmaların oranı 2000 yılında %75.9'a yükselmiş; Gram negatif mikroorganizmaların oranı %21.5'ten %14.4'e gerilemiştir (150). Paul ve ark.nın İsrail'den yaptığı diğer bir çalışmada 1988–1991 yılları arasında Gram negatif mikroorganizma oranı % 55'ten %65'e yükselirken, Gram pozitif mikroorganizma oranının değişiklik göstermediği bildirilmiştir (92). Hastanemizden 2005 yılında Aydın ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kandan izole edilen Gram negatif mikroorganizma % 36.0, Gram pozitif mikroorganizma %36.0, funguslar ise %28.0 oranında bildirilmişti (143). Ülkemizde 2000 yılından sonra yapılan çalışmaların çoğunda Gram negatif mikroorganizmaların belirgin bir şekilde ön planda olduğu görülmektedir (151-154). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da kandan izole edilen bakteremi etkenlerinin % 51.7-69'u Gram pozitif, %27.5-38.7'si Gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur (155, 156).

Kandan izole edilen mikroorganizmalar merkezler arasında farklılık göstermekte olup, çalışmamızla hastanemizden daha önce yapılan çalışmada da gösterildiği gibi aynı merkezde yıllar içerisinde de izole edilen mikroorganizmaların sıklık ve dağılımında değişiklikler görülebilmektedir. Hastanemizden Volkan ve ark.nın 1999'da yaptığı çalışmada bakteremi etkenleri içinde Gram pozitiflerin oranı, Gram negatiflerden daha yüksek bulunurken, bu oran ilerleyen yıllarda değişmiştir (157). Hastanemizde 2003–2005 yılları arası ile 2005–2008 yılları karşılaştırıldığında kandan izole edilen mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmaların oranlarında artış olurken, fungusların oranında düşme olmuştur. Çalışmamızda bakteremilerden izole edilen mikroorganizmalar literatürle karşılaştırıldığında oranlar benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda FEN ataklarında Gram pozitif mikroorganizma enfeksiyonlarındaki artışın nedeni, uzamış nötropeni, gastrointestinal sistemde ciddi mukozal hasar ve geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi kullanımı olabilir.

Çalışmamızda Gram negatif izolatlardan *E.coli*'lerin % 27.5'sinde, *K.pneumoniae* 'ların % 42.9'unda GSBL üretimi vardı. Çalışmamızdaki Gram negatif izolatlardaki GSBL üretim oranları literatürle benzerlik göstermektedir (158, 159). Son yıllarda ülkemizde izole edilen Gram negatif mikroorganizmalarda yüksek oranlarda GSBL üretimi bildirilmekte olup, bu

oran *K.pneumoniae* için %60'lara ulaşmaktadır (160–162). FEN hastalarında bakteremi ataklarındaki dirençli *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin incelendiği bir çalışmada elde edilen izolatların %27'sinde GSBL üreten suşlar olduğu bildirilmiştir (163). GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili prospektif kontrollü çalışma yoktur. Bir çok retrospektif çalışmada GSBL varlığının mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde değiştirdiği gösterilmiştir (164). Tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi çalışmamızda takip edilen FEN hastalarında da GSBL üreten suşların sıklıkla izole edildiği görülmektedir. Yüksek risk grubundaki bu hastalara ampirik antibakteriyel tedavi planlanırken bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Nötropenik ataklarda fungal enfeksiyonların tanısı zor olup, tanı koymak için geçirilen süre prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Sistemik fungal enfeksiyonlar bu hasta gruplarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen, tedavisi güç ve pahalı enfeksiyonlardır. Erken tanı ve tedavinin hastaların prognozunu olumlu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tedavide başarılı olmanın tek yolu da hedefe yönelik en etkili tedaviyi seçmektir. Bu nedenle fungal etkenlerin tanımlanması tedavi yaklaşımlarından (profilaktik, ampirik, preemtif) hangisinin tercih edileceğini ve tedavinin süresini belirlemek açısından büyük önem taşımaktadır (109, 165). FEN hastalarında fungus enfeksiyonları giderek artmaktadır. Bunun nedenleri olarak uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve hücrel immünitede bozulma sayılmaktadır (166). Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı fungus enfeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSSE bunların başında gelmektedir (167, 168).

Çalışmamızda MDE'lerden funguslar %8.2 oranında kandan, %91.8 oranında ise kan dışı odaklardan izole edildi. Fungusların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar içindeki oranı ise %5.4 idi. Pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada FEN hastalarından alınan kan kültürlerinin %16'sından mikroorganizma üretilmiş ve izole edilen mikroorganizmaların % 4'nü fungusların oluşturduğu gösterilmiş (169). Toussaint ve ark.nın yaptığı 477 episodun irdelendiği bir çalışmada nötropenik olgularda hiç fungemi tespit edilmemiş (144). Martinez ve ark.nın 120 FEN atağının irdelendiği çalışmada ise iki atakta fungemi tespit edilmiş (15). İsrail'den yapılan bir çalışmada 462 bakteremi incelendiğinde fungemilerin oranı %2.7 olarak tespit edilmiş

(52). Akova ve ark.nın çalışmasında 1720 FEN atağının %15'inde sekonder enfeksiyon saptanmış, bunun da %28'inde kan dolaşım enfeksiyonu saptanmıştır. İzole edilen etkenlerin %28'inin fungal patojenler olduğu bildirilmektedir (170). Aydın ve ark.nın hastanemizde yaptıkları FEN hastalarının değerlendirildiği çalışmada da kan kültürlerinden %28 oranında fungus izole edilmiştir (143). Çalışmamızdaki fungemi oranları düşük olmakla birlikte benzer oranlar literatürde de bulunmaktadır.

Çalışmamızda düşük fungus izolasyon oranları; antifungal tedavi başlanmadan önce yeterli kültür alınmaması, ya da materyalin bakterilerden daha zor izole edilen funguslar için, kültür alım ve ekim tekniğine yeterli özen gösterilmemesine bağlı olabilir. Hastaların takibinde kan ve enfeksiyon düşünülen tüm odaklardan mikrobiyolojik örnek alma konusunda daha hassas davranılması ve alınan örneklerin konağın özellikleri göz önüne alınarak işleme tabi tutulmasının fungus oranlarını artırabileceği düşünülmektedir.

Son 20 yıl içinde özellikle Kandidalar, klinikte yüzeysel enfeksiyonlardan derin enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede patolojilere neden olmakta olup, nadir görülen etken patojen olmaktan çıkmıştır (171). Kandida türleri, genel durumu kötü veya immünsupresif hastalarda çoğunlukla fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Bu hastalardaki fungal enfeksiyonların %86' sından sorumlu olan kandida türleri, kan kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında dördüncü sıradadır. Kandidemi; tanısı ve tedavisi zor, mortalitesi yüksek ciddi bir klinik tablodur (172, 173). Çağatay ve ark. ise 238 FEN hastalarında yaptıkları çalışmada 24 olgunun (%10) kan kültüründe üreme saptamışlar ve üreme olan kan kültürlerinden birisinden *Candida* spp.'nin üretildiğini bildirmişlerdir (151). Çalışmamızda fungemilerden en sık *C.tropicalis* izole edildi. *C.tropicalis* albicans dışı türlerden en sık görülen ve hematolojik malignitesi olan FEN hastalarında yaygın bir etkenidir. Yayılım potansiyeli yüksek olmasından dolayı mortalite oranı diğer kandida türlerinden daha yüksek seyretmektedir (174–176). Çalışmamızda *C.tropicalis* izole edilen kandidemili hastalarımızdan da 1/3'ü mortal seyretmiştir. Trichosporonosis kanser hastalarında nadir ancak potansiyel olarak ölümcül bir invaziv fungus enfeksiyonudur (177, 178). Hastalarımızdan birinde kan kültüründe *T.asahii* üremesi olmuş ve hastamız eksitus olmuştur. Kanserli hastalarda *Aspergillus* türleri için kan kültür pozitifliğinin önemi tartışmalıdır. Aspergilleminin değerlendirildiği bazı çalışmalarda aspergilleminin nadir olarak geç aspergillozun seyri sırasında olduğu ve sadece hematolojik maligniteli

hastalarda görüldüğü gösterilmiştir (179, 180). Bizim pulmoner aspergillozlu hastalarımızdan birinde de aspergillemi görülmüş ve bu olgu mortal seyretmiştir.

Literatürlerde görüldüğü üzere kan kültürlerinden fungusların izole edilme oranları ve türleri farklılık göstermektedir. Alta yatan malignitesi kontrol altında olmayan, uzun süreli derin nötropenisi olan hastalarda fungal enfeksiyonlara daha sık rastlanmakta olduğu ve fungemisi olan hastalarda mortalite daha yüksek olduğundan, bu hastaların izleminde dikkatli olunması gerektiği tüm çalışmalarda ortak görüş olarak bildirilmektedir. FEN hastalarında funguslar ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmekte, daha önce patojen olarak tanımlanmayan birçok fungus günümüzde etken olarak kabul edilmektedir. Yine FEN hastalarında gelişen derin nötropeni mikolojide patojenlerin değişime uğraması sonucunu da getirmektedir. Bu nedenle patojen fungusların epidemiyolojisi, patogenezi, tanım ve tedavisinin üzerinde ciddiyetle durulması gerekmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisi için en uygun antifungal tedavileri belirlemek için etkenin tanımlanması önem arz etmektedir. Etkenin tanımlanabilmesi için de mikolog ve mikoloji laboratuvarının klinisyenle işbirliği halinde çalışması ve gelen hasta örneklerini bu gözle dikkatli bir şekilde işleme tabi tutması zorunludur. Bu koordinasyon sağlandığında fungus izolasyonun daha fazla olabileceğini ve bunun sonucunda da hastaların antifungal tedavilerinin doğru ve uygun bir şekilde düzenlenebileceği düşünülmektedir.

Kandidalar, gastrointestinal, deri ve üst solunum yolları gibi birçok yerde vücut florasında konakçı olarak yaşayan mayalar olup, bunların ancak %10'u insan için patojendir. Sağlıklı kişilerde, çoğunlukla kendi kendini sınırlayan, tanısı kolay, yüzeysel ve mukozal enfeksiyonlara yol açarlar. Bu tip enfeksiyonlar, basit hijyenik tedbirler ve lokal ilaç tedavileri ile genellikle iyileştirilebilmektedir (181). Kandidaya bağlı hayatı tehdit eden invaziv ve sistemik enfeksiyonlar nadir olarak izlenmekle birlikte immünsupresif hastalarda mortalitesi yüksek enfeksiyonlar neden olmaktadır. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışma serilerinde enfeksiyon 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 bildirilmiştir (182). Çalışmamızda fungusların kan dışı odaklardan en sık izole edildikleri yerler orofarengeal bölge enfeksiyonları idi. Fungusların ağız içindeki lezyonlardan ve boğazdan izole edilme oranları tüm ataklar içinde en yüksek orandaydı (%10.2). En sık izole edilen fungus ise *C.albicans* idi. Hastalar nötropenik olduğundan

kandidaların orofarengeal bölgede kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı yapılması oldukça zordur (181). Çalışmamızda direkt mikroskopik incelemede psöдохифа görülen, ateşe neden olabilecek başka bir odak bulunamayan hastalarda antifungal tedavi ile ateş kontrol altına alındığında, orofarengeal bölgeden izole edilen kandidalar enfeksiyon etkeni olarak kabul edildi. Güven ve ark.nın yaptığı ve 167 hastanın değerlendirildiği çalışmada MDE'lerden %30 oranında oral/özefageal kandidiyazis tespit etmişlerdir (183). Kandemir ve ark.nın yaptığı 81 FEN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada yalnızca 23 MDE tespit edilmiş, bunların 1(%4.3)'inde orofarengeal kandidiyazis olduğu belirtilmiştir (184). Orofarengeal fungus enfeksiyonları FEN hastalarında genellikle uzun süreli, derin nötroopenik oldukları dönemlerde sıklıkla gelişmektedir. Patojenik ajanlar oral kavitede kolonizasyona veya semptomatik enfeksiyonlara neden olabilir. Sıklıkla da sistemik enfeksiyonlara dönüşme potansiyeli taşırlar. Bu nedenle düzenli olarak diş ve oral kavite muayeneleri yapılarak oral hijyene önem verilmelidir. FEN hastalarında alınacak olan bu önlemler enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesini önleyebilir. Oral fungus kolonizasyonu ve/veya enfeksiyonu tanısını koymak ve antifungal tedaviyi zamanında ve doğru endikasyonda planlamak FEN hastalarında morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır (185). FEN hastalarının orofarengeal floraları yakın takip edilmeli ve olası bir enfeksiyon tablosunun olduğu durumlarda buradaki floranın da kaynak olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspergillus türleri insanlarda basit bir kolonizasyondan, doku invazyonu ve çoklu organ tutulumuna kadar değişik klinik tablolara yol açarlar İA özellikle akut lenfoid ve myeloid lösemilerde tedavi sonrası uzamış nötroopenik dönemde gelişmektedir. İnvazif Pulmoner *Aspergilloz* (İPA) ve ektrapulmoner olarak böbrek, karaciğer, dalak, cilt ve santral sinir sistemini tutulabilir. Tanıda doku biyopsisi ve kültürü, histopatolojik inceleme çok önemlidir. Ancak negatif kültür tanıyı ekarte ettirmez. Vakaların çoğunda da tanı bazen postmortem olarak konulabilmektedir (123). Fungemi devamlı olmadığından kan kültürü pozitifliği nadirdir. Kan kültürü şişelerinin *Aspergillus*larla kontamine olmasıyla psödoepidemiler olabildiği de bildirilmektedir. Bu nedenle kan kültürü üremeleri klinikle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olmaktadır (179, 180, 186). Çalışmamızda da İPA bulguları olan yalnızca bir atağın kanında aspergillemi tespit edilmiştir.

Solunumla alınan sporlar immünsupresif kişilerde sporlar invaziv hiflere dönüşerek bronş ve damarları invaze ederek, damarlarda obstrüksiyona yol açar, kanama odakları, nekroz

ve infarkt oluşur. Radyolojik olarak erken dönemde göğüs radyogramlarında bir veya birden çok konsolidasyon alanı veya nodüler opasite izlenir. BT kesitlerinde, nodüllerin veya konsolidasyon alanlarının çevresinde kanamaya bağlı buzlu cam görünümü izlenebilir. Bu görünüme halka işareti ("halo sign") denmektedir. Nötropeni düzelirken konsolidasyonlarda kavitasyon gelişir. Nekrotik akciğer dokusu ve hifler sağlam akciğerden ince bir hava halkasıyla ayrılır. Bu görünüme hava hilal işareti ("air crescent sign") denir edilir (30, 50, 64, 65, 73–77, 187). Çalışmamızda İPA şüpheli hastaların BT bulgularında nodüler lezyonlar ve buzlu cam alanları vardı. 4 hastada akciğerde halka işareti tespit edildi.

Aspergillus enfeksiyonları FEN hastalarında mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenleri arasındadır. Enfeksiyon gelişiminde en yüksek risk AML hastalarında bildirilmiştir (188). Pagano ve ark.nın yaptığı çalışmada 1999–2003 yılları arasında hematolojik malignitesi olan hastalarda invaziv Aspergillus sayısı artarken maya ve non-Aspergillus enfeksiyonlarında bir artış gözlenmemiştir. Aynı çalışmada küflere bağlı enfeksiyon oranı % 7.9 olarak bildirmişlerdir (189). Çalışmamızda EORTC/MSG kriterlerine göre tüm ataklar içindeki İA oranımız %7.8 idi.

Aspergillus türlerin hematolojik maligniteli, kemik iliği veya solid organ nakli yapılan veya kortikosteroid tedavisi alan immünsupresif hastalarda olağan hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerini oluşturdukları, hastane havalandırma sistemleri ve halılarında bol bulundukları ve hava kaynaklı Aspergillus konidilerinin inhalasyonuyla bir kolonizasyon dönemi sonucunda, çoğunlukla pnömoni veya nazofaringeal enfeksiyon şeklinde başlayarak nozokomiyal aspergilloz salgınlarının olduğu bildirilmektedir (123, 190–193). İPA'da inkübasyon süresi kesin olarak bilinmediğinden, hastane kaynaklı olguların tanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu sürenin 48 saat ile 3 ay arasında olabileceği kabul edilmektedir. Bu nedenle İPA olgularının ne kadarının hastane kaynaklı, ne kadarının toplum kaynaklı olduğunu belirlemek güçtür. Hastaneye yatıştan 7 gün sonra ve taburcu olduktan sonra 14 gün içinde ortaya çıkan olguların hastane kaynaklı aspergilloz olarak kabul edildiği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir hastanede, bir yıldan uzun süren bir inşaat çalışması sırasında tanı konan olguların sadece %29'unun hastane kaynaklı olduğu bildirilmiştir (194). Hastaneye yatıştan 10 gün sonrasına kadar ortaya çıkan olguların hastane kaynaklı olarak kabul edildiği bir Fransız çalışmasında ise, aspergilloz olgularının %23.8'inin hastane kaynaklı olduğu rapor edilmiştir (195). Bir başka çalışmada da,

nötropenik hastalardan izole edilen 136 *A.fumigatus* izolatu, kistik fibrozisli hastalardan izole edilen 95 izolat ve hastane ortamından izole edilen 155 çevresel izolat genotipik olarak karşılaştırılmış ve hasta izolatlarının sadece %40'ının hastane kökenli olduğu sonucuna varılmıştır (196). Çalışmamızda aspergillozlu olgularımızın 14 (8 kanıtlanmış, 6 olası)'ünün nedeninin Ekim 2005–Aralık 2006 döneminde hastane içinde onarım ve aynı zamanda hastane yakınında yapımına başlanan bina ve harfiyat ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hasta sayındaki artışın bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hastanede yapılan inşaat/yapım/onarım çalışmaları ile havalandırma ve su sistemlerine müdahaleler, duyarlı hasta popülasyonunda aspergilloz riskini artıran en önemli faktörler olduğundan bu konuda çeşitli önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. 2003 ve 2007 yıllarında “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”, nozokomiyal *Aspergillus* enfeksiyonlarını önlemek için bir enfeksiyon kontrol stratejisi önermiştir. Bu strateji, sadece ciddi nötropenisi olan HKHT alıcılarının “koruyucu ortam” olarak adlandırılan tek kişilik pozitif basınçlı odalarda yatırılmasını önermektedir (197, 198). Ancak hastanemizdeki onarım ve inşaat sırasında inşaat alanları negatif basınçlı hale getirilmemiş ve hastalar izole edilmemiştir. Hastanenin ortak kullanım alanları bu hastalar tarafından da kullanılmıştır. Hastalar tekli odalar yerine dört kişiden oluşan koğuş şeklinde odalarda takip edilmiştir. Gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri alınmadığından bu dönemde *aspergillus* enfeksiyonlarında artış görülmüştür. Hastane kaynaklı aspergilloz tanısı ve tedavisi çeşitli zorluklar içerdiğinden bu enfeksiyondan korunmak oldukça önemlidir. Bu nedenle FEN hastalarının bulunduğu ünitelerde bu enfeksiyonların sürveyansına ve kontrolüne yönelik önlemlerin titizlikle yürütülmesi gerekmektedir

İA klinik bulguları net olmayan ve tanısında sorunlar yaşanan bir enfeksiyondur. Bir *Aspergillus* türünün herhangi bir odaktan ve özellikle solunum sekresyonundan izolasyonu, tek başına tanı koydurucu olmayıp kontaminasyon veya kolonizasyon ayrımını yapmak çok önemlidir. Bununla birlikte hastaların klinik örneklerinden yapılan kültürler ve kan kültürleri negatif sonuç verebilir. Bu nedenle kesin tanıda histopatolojik örneklerde doku invazyonunun gösterilmesi zorunlu hale gelmiştir (123). Ancak hastalardaki ciddi trombositopeni nedeniyle her zaman biyopsi yapılamamaktadır. Erken tanıyı sağlayabilen kültür dışı metotlar (antikör ve antijene dayalı testler, metabolit tespiti ve moleküler identifikasyon) giderek daha fazla kullanılmaktadır. Son yıllarda biyopsi yapılamayan hastalarda radyolojik incelemelerle birlikte kan ve vücut sıvılarında galaktomannan ve

beta-glukan pozitifliği tanıda önemli bir yer almaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişkendir. Antifungal tedavi alan hastalarda bu testlerin duyarlılığı düştüğü gibi, %5- 20 arasında yalancı pozitiflik de saptanabilmektedir (199). Çalışmamızda İA şüphesi olan hastaların tanıların konulmasında da mikrobiyolojik, histopatolojik ve radyolojik yöntemlerden yararlanılmış, ancak her hastada galaktomannan ve (1,3)- β -Dglukan bakılamamıştır. O dönemde hastanemizde maliyet etkin bulunmadığından GM düzenli olarak çalışılamamıştır. Dört hastada birer kez GM bakılabilmiş, ancak bu sonuçlar hastalar taburcu olduktan sonra sonuçlanmıştır. Sonuçlar klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilemediğinden özellikle olası aspergillozlu olgularda bu anlamda tanısal zorluklar yaşanmıştır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişken olmakla birlikte klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiklerinde hastaların tanı ve izleminde önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz. Hastanemizin kök hücre nakli yapılan ve çok sayıda FEN hastalarının takip edildiği bir merkez konumunda olması nedeniyle, bu durumun İA'nın erken tanımlanmasında problemlere yol açtığı ve özellikle invaziv işlem uygulanamayan hastalarda tedavilerde gecikmelere neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu testlerin yapılmaması girişim yapılamayan ancak radyolojik bulguları olan hastalarda da ayırıcı tanıda fungal enfeksiyon dışlanamadığından, uygunsuz antifungal kullanımı olabilecektir. Fungal enfeksiyonların yüksek mortalitesi olması nedeniyle bu test yöntemlerinin hastanemizde de düzenli aralıklarla uygulanmasının diğer yöntemlerle birlikte erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda MDE olmayıp, yalnızca klinik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonlar içinde en sık selülit (%20.9) ve SSE (%19.4) saptanmıştır. Toussaint ve ark.nın çalışmalarında en sık klinik odak solunum sistemiye (%29.0) üriner sistem (%12.9) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%11.3) bunu izlemektedir (146). Velasco ve ark.nın yaptığı çalışmada mikrobiyolojik ya da klinik dökümanite enfeksiyonlar içinde en sık pnömoni (%43.0), selülit (%22.4) ve flebit (%10.3) tanıları bulunmaktadır (200). KDE oranlarımızda literatürden farklı olarak SSE ikinci sıklıkta olup, selülit birinci sırada olmakla birlikte görülme oranları ile literatürle benzerlik göstermektedir.

FEN hastalarında antimikrobiyal tedaviler çoğu kez ampirik, preemptifi hedefe yönelik veya profilaktik olarak başlanmaktadır. FEN hastalarda enfeksiyonun çoğu kez tek belirtisi ateştir. Ateşin nedeni olarak enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenleri birbirinden ayırt

etmek mümkün değildir. Enfeksiyonlar hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu nedenle ateş saptanması halinde, geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanması standart bir uygulama olarak kabul edilmektedir (2, 7).

Nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilinceye kadar enfeksiyon kaynaklı olarak kabul edildiğinden, antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. Hastalarda enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa bile tedavi başlanmalıdır. FEN, hastaların kanser kemoterapisi açısından da sorun oluşturmamaktadır. Özellikle kemik iliğinin kanser hücreleri ile infiltre olduğu durumlarda, kemoterapinin, hastanın nötropeniden çıkmasını sağlayıp immunsupresyonu düzelterek bir an önce başlanması önerilmektedir (19, 20, 78). Günümüzde halen FEN hastalarında kan kültürlerinde mikroorganizma izole etme şansı %30–40 oranlarındadır (147). Bu hastalarda ölümcül enfeksiyonların çoğunu bakteriyel enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Tedavideki gecikme mortaliteyi artırmakta, özellikle *Pseudomonas* spp. enfeksiyonlarında ilk 24–48 saat içerisinde bu oran %75'lere kadar çıkabilmektedir. FEN'nin başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu, anti-pseudomonal, hızlı bakterisidal ve sinerjistik etkili olmalıdır. Ampirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Tedavi başlanan hastaların, tedavi yanıtı açısından klinik takipleri ve günlük fizik muayeneleri iyi yapılmalı, belli aralıklarla yeniden değerlendirilmeli ve ampirik tedaviye cevapsızlık durumunda, uygun modifikasyonlar yapılarak ampirik tedavinin başarısı artırılmaya çalışılmalıdır (2, 7, 35).

Son yıllarda hastalar düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirilip, risk gruplarına özgü tedavi yaklaşımlarının uygulanması kabul görmektedir (7, 79, 80). Yüksek riskli hastalarda başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak monoterapi, kombine tedavi ve glikopeptidli rejimler olmak üzere üç alternatif rejim uygulanmaktadır (2, 7). Çalışmamızda FEN hastalarına monoterapi (%12.8) veya kombine (%83.6) tedaviler uygulandı. Monoterapi veya kombine antibakteriyel tedaviye glikopeptid tedavisi yalnızca endikasyon olduğunda eklendi (2, 4, 7, 20, 89, 90). Monoterapide sefepim, piperasilin-tazobaktam veya sefoperazon-sulbaktam kullanılırken, kombine tedavide bu üç antibiyotiğin amikasinli kombinasyonları uygulandı.

Karahocagil ve ark.nın yaptığı çalışmada; akut lösemili 84 FEN atağının 44'ünde CEF, AK kombine edilmiş, 72. saatte %52.4 oranında ateş kontrolü sağlanmıştır (201). CEF'in AK'la kombine edildiği başka bir çalışmada ateşi kontrol altına alma oranı %47.5 olarak bildirilmiştir (202). CEF+AK kombinasyonu uygulanan 220 FEN atağının irdelendiği bir çalışmada ise mevcut antibiyotik protokolünün başlanmasından sonra % 56 oranında başarı sağlandı (203). Şerefhanoglu ve ark.nın yaptığı, hematolojik maligniteli 60 hastalık çalışmada; 89 FEN atağının 30'unda PTZ+AK kombinasyonu ile %30 yanıt alınmıştır (204). Rossini ve ark. hematolojik maligniteli 252 FEN atağının 121'inde PTZ'yi AK'la kombine ederek %52.9 oranında başarı elde etmiştir (135). Marie ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada aynı kombinasyon tedavisiyle başarı oranı %60.6 olarak bildirilmiştir (205). Del Favero ve ark.nın yaptığı çok merkezli, çift kör kontrollü çalışmada PTZ+AK ile %53 oranında başarı elde edilmiştir (206). Sanz ve ark.nın yaptıkları çalışmada; 984 FEN atağının 432'sinde CEF+AK, 435'inde PTZ+AK kombinasyonu uygulanmış ve yanıt oranı sırasıyla %49 ve %51 oranlarıyla benzer olarak belirtilmiştir (207). Gomez ve ark.nın yaptığı prospektif, randomize çalışmada 317 FEN atağında CEF+AK ve PTZ+AK karşılaştırılmış, başlangıç antibiyotik tedavisinde başarı oranı sırasıyla % 59 ve % 64 olarak bildirilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (208). Çalışmamızda başlangıç tedavisine yanıt oranı, PTZ+AK % 46, CEF+AK grubunda %47.4 olarak belirlenmiş olup, yanıt oranları birbirine benzerdir ve literatürle de benzerlik göstermektedir.

SCF'de FEN hastalarının ampirik tedavisinde monoterapide ve aminoglikozidle kombine tedavide etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (81, 84, 209). Çalışmamızda SCF monoterapisi ile %75, SCF+AK kombine tedavisi ile %40 oranında yanıt elde edilmiş olup, istatistiksel veri için yeterli bir sayı olmasa da tedavi yanıtı açısından diğer gruplara yakın sonuçlar elde edilmiştir. Ancak kesin ve anlamlı sonuç için SCF monoterapi ve kombinasyon tedavisinin daha fazla olguda kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

Monoterapi ile kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı, 7807 hastayı içeren toplam 47 araştırmanın meta-analizinin sonuçlarına göre tedavi başarısı açısından monoterapi grubu daha avantajlı saptanmıştır. Aynı beta laktam antibiyotikğin monoterapi ve kombinasyon tedavisi içinde karşılaştırıldığı toplam dokuz çalışmada tedavi başarısı açısından bir farklılık saptanmazken, farklı beta laktam antibiyotiklerin karşılaştırıldığı 38 çalışmada

tedavi başarısı monoterapi alan grupta belirgin olarak farklı olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde elde edilen veriler geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerle yapılan monoterapiyi desteklemektedir (82). Viscoli ve ark.nın yaptığı ve 859 atağın değerlendirildiği çalışmada 763 atağa analiz uygulanmış, (diğerlerinin nötropeni süreleri kısa olduğundan çalışma dışı bırakılmış) bunların 388'inde PTZ monoterapisi ile %51 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir (137). Yüksek riskli hastalarda, CEF ve PTZ monoterapilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü, açık etiketli, çok merkezli yapılan bir çalışmada, 265 atakta PTZ ve 263 atakta CEF monoterapisi uygulanmış; sırasıyla % 57.7 ve % 48.3 oranında başarı elde edilmiştir. Yüksek riskli FEN hastalarının ampirik tedavisinde PTZ monoterapisinin, CEF monoterapisi kadar güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiştir (142). İtalya'da yapılan çok merkezli, çift kör kontrollü çalışmada, yüksek riskli 760 FEN hastasının ampirik tedavisinde PTZ monoterapisi ile %49, PTZ+AK kombinasyon tedavisi ile %53 tedavi başarısı rapor edilmiş ve her iki grubun cevap oranları benzer olarak değerlendirilmiştir (206). Farklı çalışmalarda benzer şekilde PTZ monoterapisinin etkin olduğu gösterilmiştir (210, 211). Çalışmamızda PTZ monoterapisi ile PTZ+AK kombinasyonlarında tedaviye yanıt oranları sırasıyla %29 ve %43.2 olarak bulunmuş ve iki grup arasında başlangıç tedavisine yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmayıp, yanıt oranları benzer olarak değerlendirilmiştir.

Ampirik antibiyotikler nötropenin erken dönemlerinde en güçlü etkiye sahipken, nötropenin uzamış olduğu dönemlerde etkili olamayabilirler. Ayrıca, nötropenik periyodun uzadığı hastalar ikincil veya süper enfeksiyonlar yönünden de yüksek risk altındadırlar ve bu noktada bir prognoz için tedavi modifikasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. İkincil enfeksiyonların çok az bir kısmı başlangıç antibiyotik tedavisinin yetersizliği sonucu gelişirken, genellikle nötropenik periyodun uzaması sonucunda meydana gelir ve başlanan ampirik tedavide modifikasyona ihtiyaç duyulur. Ampirik tedavilerde enfeksiyon odağı ve potansiyel olarak olası ve/veya dirençli organizmalara etkili olabilecek şekilde modifikasyonlar yapılmalıdır. Çalışmamızda başlangıç antibakteriyel tedaviye yanıt alınamadığında tedavi başarısını artırmak amacıyla tedavide antifungal, glikopeptid, karbapenem veya diğer antimikrobiyaller ile modifikasyonlar yapılmıştır. Ancak modifikasyonlarda ilk tercih antifungal tedavi olmuştur. Karbapenem, glikopeptid ve diğer modifikasyonlar endikasyonları olduğunda kullanılmıştır. Karahocagil ve ark.nın yaptığı çalışmada modifikasyonla yanıt oranı %75 olarak tespit edilmiştir (201).

Şerefhanoglu ve ark.nın yaptığı çalışmada; modifikasyonla yanıt oranı %63.3'e yükselmiştir (204). Del Favero ve ark.nın yaptığı çalışmada CEF+AK ve PTZ+AK'nın karşılaştırıldığında modifikasyonlarla alınan yanıt oranları her iki grupta da %92'lik oranla eşit olarak bulunmuştur (206). Sanz ve ark.nın yaptığı çalışmada modifikasyonla alınan yanıt oranları, CEF+AK ile %98, PTZ+AK ile %95 olarak bulunmuştur (207). Çalışmamızda yapılan modifikasyonlarla birlikte alınan yanıt oranları CEF+AK, PTZ+AK, PTZ için sırasıyla %91, %89.2, %80.6 olup sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir. FEN hasta grubunda, doğru zamanda başlangıç tedavisine eklenen tedaviler ateşin kontrol altına alınmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Paul ve ark., ampirik monoterapide kullanılan betalaktam antibiyotiklerin birbirleriyle karşılaştırıldığı meta-analizde CEF'in diğer beta-laktamlara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir (83). 2007'deki 38 çalışmayı içeren meta-analizde, CEF kullanan FEN hastalarında 30 günlük mortalitenin diğer beta-laktam antibiyotik kullananlardan daha yüksek olduğu bildirildi (212). Ancak CDC'nin 2009'da yaptığı ve 88 çalışmayı kapsıyan metaanalizde 9000'den fazla hasta CEF alırken, 8000'in üzerinde bir hasta grubunun da başka bir ilaçla tedavi edildiği, CEF'in FEN hastalarında mortaliteyi arttırmadığı bildirilmiştir (213). Çalışmamızda CEF kullanan hastalarda mortalite diğer antibakteriyeller kullananlarla benzer oranda bulunmuştur. CEF+AK ve PTZ+AK karşılaştırıldığında mortalite oranları benzer olarak bulunmuştur.

Hematolojik malignitelerde, derin ve uzun süreli nötropeni durumunda hastalarda, bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibakteriyeller kullanılmaktadır. Ancak ateş ve enfeksiyon belirtileri buna rağmen devam ettiğinde hastaların sıklıkla sistemik fungal enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. Sistemik fungal enfeksiyonlar, özellikle bu hasta gruplarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen, tedavisi güç ve pahalı enfeksiyonlardır. Erken tanı ve tedavinin hastaların prognozunu olumlu etkilediği gösterilmiştir (7, 214–216). Çalışmamızda FEN ataklarında altta yatan hastalıklara göre antifungal kullanımı değerlendirildiğinde; literatürle benzer olarak lösemili ataklarda ve diğer hastalığı olanlarda fungal enfeksiyon şüphesiyle lenfomalı ataklardan daha fazla antifungal kullanımı olduğu belirlendi ($p<0.0005$).

İnvaziv fungal enfeksiyonlarının erken dönemde tedavi edilmesi, hayat kurtarıcı rol oynamaktadır. Ancak kültür, mikroskopi ve radyoloji gibi tanı araçlarının yeterli duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle tedavi sıklıkla gecikmektedir. Bu nedenle özellikle

nedeni açıklanamayan uzun süreli FEN hastaları için antifungal tedaviye ampirik olarak başlanması savunulmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden ve bir odak bulunamayan FEN hastalarında ampirik antifungal tedavi 20-25 yıldır standart bir yaklaşım olmuştur (93, 217, 218). Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte $\geq 3-5$ günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı tanımlanamayan FEN hastalarına ampirik antifungal tedavi önerilmektedir. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilirken, hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. (13, 93, 109–111). Çalışmamızda antifungal tedavilerin başlangıç tedavisini takiben başlanma zamanı ortalama 7.0 ± 4.6 gün idi. Ampirik antifungal tedavi modifikasyonları 3–5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı tanımlanamayan FEN hastalarında yapıldı. Ancak yüksek olasılıklı invaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalara bu süreden daha erken dönemde tedavi başlanırken başlangıç tedavisine yanıt alındıktan sonra yeniden ateşi olan hastalara daha geç dönemlerde ampirik antifungal tedavi başlandı.

Ateşi devam eden FEN hastalarında ampirik antifungal tedavi standart bir yaklaşım olmakla birlikte, her nötropenik hastada fungal enfeksiyon riskinin aynı olmaması, ilaç toksisitesi ve potansiyel ilaç etkileşimi, artan maliyet gibi nedenlerle pratik uygulamada zorluklarla karşılaşilmektedir. Risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasının yanı sıra, serolojik bazı belirteçler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri, antifungal tedavinin uygulanmasından gerçekten yarar görebilecek hasta popülasyonunu daraltacaktır. Bu nedenle son yıllarda fungal enfeksiyonların öncelikli olarak tanımlanması ve tedavinin olası etkene/nedene (preemptif) veya hedefe yönelik olması ampirik tedaviden daha fazla ön plana çıkmıştır (109, 219). Maertens ve ark.nın bir çalışmasında erişkin hematoloji hastalarından oluşan 136 episod BT ve galaktomannan ile izlenmiş, yalnızca ateş nedeniyle ampirik antifungal tedavi 136 episodun 41'inde (% 30) gerekirken “preemptif” yaklaşım ile hastaların dörtte-birinden daha azında antifungal kullanılmıştır. Ateşsiz seyreden 10 episodda invaziv fungal enfeksiyon saptanıp tedavi edilmiştir. Çalışma sonuçları yüksek riskli hastalarda preemptif yaklaşımın güvenle uygulanabilecek bir strateji olduğunu göstermiştir (220). Tanımlamada da üç düzey belirlenmiş (kanıtlanmış, yüksek olasılıklı,

düşük olasılıklı) ve tedaviye yön vermesi en çok kabul gören uygulama olmuştur (11–14). Çalışmamızda bu kriterler doğrultusunda invaziv fungal enfeksiyonlar tanımlanarak, antifungal tedaviler %43.9 ampirik, %45.3 preemtif ve %10.8 oranında hedefe yönelik olarak başlandı. Antifungallerin kullanım endikasyonları tek tek incelendiğinde LAMB ve CAS'ın daha çok ampirik başlandığı, KAMB ve VOR'un daha çok preemtif kullanıldığı görülürken, hedefe yönelik tedavide ise en sık VOR'un kullanıldığı görüldü ($p=0.018$).

FEN hastalarında ampirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle KAMB'dir. KAMB'in toksisitesi nedeniyle son yıllarda başka antifungal ilaçlar ampirik tedavide KAMB'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir (2, 7, 112). Çalışmamızda KAMB, LAMB ve CAS ampirik tedavide tercih edilen antifungal ajanlar olup, öncesinde başka merkezde şüpheli fungal enfeksiyon anamnezi olan, ancak tedavi almayan iki hastada da ampirik tedavide VOR kullanılmıştır. KAMB'in literatürden farklı olarak ampirik tedaviden daha fazla oranda preemtif tedavide kullanılmasının nedeninin orofaenjal fungal enfeksiyonlarımızın yüksek olması ve özellikle SUT gereğince başlangıç olarak KAMB kullanılması olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. VOR literatürle (32, 35) benzer olarak preemtif veya hedefe yönelik olarak, radyoloji, mikrobiyoloji ve patoloji sonuçlarına göre İA'da kullanılmıştır. LAMB ve CAS ampirik tedavide SUT yayınlanıncaya kadar KAMB ile dönüşümlü olarak kullanılmış olup, SUT sonrasında KAMB'a bağlı yan etki veya direnç durumunda kullanılmışlardır. VOR ve LAMB öncesinde bir antifungal kullanımı varken, KAMB ve CAS öncesinde herhangi bir antifungal kullanımı yoktu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0005$). İlk kullanılan antifungalden CAS ve LAMB'a geçilme nedeni, önceki antifungale yan etki gelişmesi iken, VOR da tedavi değişikliğinde en önemli neden önceki antifungale yanıtızsızlık olarak belirlendi. VOR kullanılan hastalar literatüre (32, 35) uygun olarak radyoloji, mikrobiyoloji ve patoloji sonuçlarına göre İA tanımlanan hastalar idi.

Amfoterisin B, geniş spektrumu nedeniyle uzun yıllar invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih olmuştur. Son yıllarda bu özelliklere sahip görünen yeni antifungal ajanlar geliştirilmesine karşın, halen ampirik antifungal tedavide altın standart olma özelliğini korumaktadır (2, 7, 112, 221). Özellikle KAMB'in önemli yan etkileri nedeniyle birçok klinisyen kullanımından kaçınmaktadır. Doz artırımını sınırlayan en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite ve elektrolit bozuklukları KAMB kullanan hastaların önemli bir kısmında gelişmektedir. Akut böbrek yetmezliği hastaların %30'unda gözlenir

(222, 223). Çalışmamızda antifungallere bağlı yan etki en sık %40 oranında KAMB kullanılan ataklarda görüldü ($p<0.0005$). KAMB'a bağlı en sık gözlenen yan etkiler nefrotoksisite ve elektrolit bozukluğu olup, sonuçlarımız literatürle benzerdi. Wingard ve ark.nın çalışmasında KAMB kullanan hastaların %20'sinde dializ gerektiren nefrotoksisite bildirilmiştir (224). Çalışmamızda KAMB'a bağlı nefrotoksisite %18.2 oranında olmasına rağmen hiçbir hastaya dializ gerekli olmamıştır.

KAMB'ın kullanımını sınırlayan yan etkileri nedeniyle lipid formülasyonları geliştirilmiştir. Bu formülasyonların nefrotoksisitesi ve diğer yan etkileri KAMB'a göre anlamlı olarak daha azdır. İnfüzyon ilişkili yan etkiler ve nefrotoksisite açısından en emniyetli preparat LAMB (116) olup, çalışmamızda da LAMB'da KAMB'dan daha az yan etki görülmüştür. LAMB'ın FEN hastalarında CAS ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yan etki görülme sıklığı LAMB'da CAS'dan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (225). İki ajanın karşılaştırıldığı bazı klinik çalışmalarda CAS'ın KAMB'a göre daha iyi tolere edildiği tespit edilmiştir (226–228). CAS'ın LAMB ile karşılaştırıldığı bir başka randomize, çift-kör ve çok merkezli çalışmada CAS'ın başarılı yanıt için kabul edilen beş alt grupta da noninferiorite kriterini sağlamış, altta yatan fungal enfeksiyonun tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda LAMB'dan daha üstün olduğu bulunmuştur (122). Ekinokandinler antifungal spektrum ve aktivitesi yanında daha az toksisitesi olan bir gruptur (229). Geniş randomize çalışmalarda CAS, invaziv Kandida enfeksiyonlarında en az amfoterisin B kadar etkili bulunmuştur (228). CAS klinik çalışmalarda genel olarak iyi tolere edilen bir antifungal olup, çalışmamızda da en az yan etki görülen ilaç olmuştur. İA'da kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından İA dışı, özellikle Kandidaya bağlı enfeksiyonlarda (25) güvenle kullanılabilecek bir antifungal olduğu düşünülmektedir.

İA tedavisinde geçmişte tercih edilen KAMB, son kılavuzlarda yerini VOR'a bırakmıştır. İA tedavisi için altın standart vorikonazol olup, amfoterisin B preparatları alternatif tedavide önerilmektedir. Randomize, kontrollü bir çalışmada ampirik vorikonazolün etkinliği LAMB ile aynı, tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski ise daha düşük bulunmuştur. Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve nefrotoksisite daha düşük oranda olup, buna karşılık infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir. Nöropati sık olmamakla birlikte önemli bir yan etkidir (32, 35, 121, 230). Randomize çalışmalarda VOR'un kıyaslanabilir bir etkinliği olduğu bununla birlikte

nefrotoksisite ve infüzyonal yan etkilerinin daha az olduğu ispatlanmıştır (121, 231). Çalışmamızda VOR kullanan hastalarda %29.2 oranında yan etki görülürken polinöropatinin önemli bir yan etki olduğu belirlendi. VOR'a bağlı ikinci en önemli yan etki ise hepatoksisite oldu. Halüsinasyonlar %14.3 oranı ile 3. sıklıkta gözlemlendi. VOR İA'da altın standart olmakla birlikte tedavi verilen hastalarda yan etki açısından fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile dikkatli bir izlem gerektiği düşünülmektedir.

Sistemik fungal enfeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan enfeksiyona ve klinik duruma göre belirlenirken, ateş dışında enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda ise ampirik antifungal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Nötropenisi devam eden hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal enfeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. Ancak indüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen hastalarda ve nötropeninin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesi önerilir (92, 124, 125). Çalışmamızda tüm antifungaller için kullanma süreleri ortalama 15.2 ± 10.9 gün olup, antifungaller arasında kullanma süresi açısından farklılık yoktu. Antifungaller mortalite açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.975$).

Antifungal tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ateşin kontrol altına alınması kriter olarak belirlendi. Ateşin kontrol altına alınma zamanı tüm antifungaller için ortalama 4.4 ± 5.1 gün idi. Bu süre KAMB için 3.0 ± 2.0 , CAS için 3.4 ± 2.0 , LAMB için 3.0 ± 0 gün iken VOR için ise 7.9 ± 9.0 gün idi. Ateşin kontrol altına alınmasında VOR'da yanıt oranı en yüksek iken, en düşük yanıt oranı LAMB ile oldu. KAMB ve CAS'daki yanıt oranları benzerdi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Çalışmamızda o dönemde hastanemizdeki İA'lı hastaların bazılarında *A.terreus* izole edilmiştir. LAMB ile yanıt oranının düşük olmasının nedeni olası İA'lı hastaların bazılarında etkenin *A.terreus* olması olabilir. VOR ile alınan yanıt oranının yüksek olması ise direkt hedefe yönelik tedavi verilmiş olması olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde hematolojik malignitelerin takip edildiği, önemli merkezlerden biri olan hastemizde yapılan ve FEN ataklarının olduğu büyük hasta serisi içeren çalışmamızın sonuçları; bu hasta grubundaki enfeksiyonların erken tanımlanması ve gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulması konusunda katkı sağlayacak, elde edilen veriler hastaların takip ve tedavilerinin en uygun şekilde yapılabilmesine ışık tutacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ekim 2005-Ekim 2008 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji kliniği tarafından, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine konsülte edilen ve hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda yapılan çalışmamızın sonuçları aşağıda sunulmuştur:

1. Üç yıllık dönemde 70 hastada 335 FEN atağı geliştiği; altta yatan hastalıklardan akut lösemilerin (%60.9) ilk sırada yer aldığı, onu lenfomaların (%24.0) izlediği görüldü.
2. 335 FEN atağının ateş nedenleri irdelendiğinde; 187 (%55.9) atakta mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyon; 67 (%20.0) atakta Klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyon; 81 (%24.1) atakta nedeni bilinmeyen ateş tespit edildi.
3. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonların %49.2'sini, toplam atakların ise %27.5'ini bakteremiler oluşturmaktaydı. Bakteremilerden sonra ikinci sırada orofarengeal enfeksiyonların yer aldığı görüldü.
4. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonlarda kültürlerden 247 mikroorganizma izole edildi. Gram pozitiflerin oranı %27.8, Gram negatiflerin oranı %25.1, fungusların oranı %18.2 olup, %2.4 oranında da polimikrobiyal üreme tespit edildi. Atakların birinde *M. tuberculosis* (%0.3) rapor edildi.
5. Bakteremilerden izole edilen mikroorganizmalardan Gram negatiflerin oranı %47.8, Gram pozitiflerin oranı %42.5, fungusların oranı %5.4 olup, %4.3 oranında da polimikrobiyal patojenler izole edildi.
6. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonlarda izole edilen Gram negatif mikroorganizmalardan *E.coli*'lerin % 27.5'sinde, *K.pneumoniae* 'ların % 42.9'unda GSBL üretimi vardı.
7. EORTC/MSG kriterlerine göre 9'u kanıtlanmış, 17'si olası toplam 26 atakta İA aspergilloz tanımlandı. Tüm ataklar içindeki İA oranı %7.8 idi.
8. Başlangıç ampirik antibakteriyel tedavilerin toplam yanıt oranları; CEF+AK'da %91.0, PTZ+AK'da %89.2, PTZ' de %80.6 idi.
9. Antifungal tedavide, KAMB %36.8, LAMB %9.6, CAS %38.2, VOR %17.6 atakta kullanıldı. Antifungal tedavilerin başlangıç tedavisini takiben başlanma zamanı ortalama 7.0±4.6 gün idi.

10. Antifungaller içinde LAMB ve CAS'ın ampirik, KAMB ve VOR'un preempitif kullanıldığı görülürken, hedefe yönelik tedavide ise en sık VOR'un kullanıldığı görüldü.

11. Antifungal tedavilerin kullanma süreleri ortalama 15.2 ± 10.9 gün olup, kullanma süresi açısından farklılık yoktu. Antifungal tedavi ile ateşin kontrol altına alınma zamanı ortalama 4.4 ± 5.1 gün idi.

12. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, alerjik reaksiyon, elektrolit bozukluğu, polinöropati ve halüsinasyon antifungal tedavilere bağlı gelişen yan etkiler olarak belirlendi. En sık yan etki %44 oranında KAMB kullanılan ataklarda gözlemlendi. KAMB'a bağlı en sık yan etki nefrotoksisite ve elektrolit bozukluğu iken, VOR kullanan hastalarda polinöropatinin önemli bir yan etki olduğu belirlendi.

ÖNERİLER

1. Hematolojik maligniteli FEN hastaları klinik izlem ve tedavi yaklaşımları ile özel öneme sahip bir hasta grubudur. Bu hastaların özelliklerini ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri iyi bilmek, FEN hastalarına yaklaşım stratejimizi belirlemekte önemlidir.

2. Her merkezin kendi mikroorganizma profilini yakından izleyerek tedavi protokolü oluşturması, FEN hastalarının antimikrobiyal tedavisinin o merkezin epidemiyolojik verilerine, izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profillerine göre düzenlenmesi en akılcı yaklaşımdır.

3. FEN hastalarında GSBL üreten suşların artan sıklıkla izole edildiği görülmektedir. Yüksek risk grubundaki bu hastalara ampirik antibakteriyel tedavi planlanırken bu durumun mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

4. FEN hastalarının başlangıç ampirik tedavisinde CEF+AK, PTZ+AK ve PTZ başarıyla kullanılabilir. Monoterapinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu çalışmamızda gösterilmekle birlikte, merkezimizde monoterapi için daha fazla hastada prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

5. FEN hastalarında başlangıç ampirik tedaviye cevap alınamadığı durumlarda yapılacak modifikasyonların zamanı ve antimikrobiyal ajanın seçimi ile ilgili olarak çalışma sonuçlarımız başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda yapılacak ilk modifikasyonun antifungal ilaçlar olduğunu göstermekle birlikte, her merkez kendi

verilerini belirleyip, FEN tedavi protokolünü oluşturmali ve veri değişiklikleri ile tedavi modifikasyonları birlikte değerlendirilmelidir.

6. Fungal enfeksiyonların spesifik bulguları olmayıp, birçok tanı yöntemleri olmakla birlikte bu yöntemlerin hiçbirinin duyarlılık ve özgüllükleri tam değildir. Bu nedenle halen mikroskopik inceleme ve kültür altın standart olup, bu yöntemler de deneyim gerektirmektedir. Kişisel faktörler sonuçların yorumlanmasında sorunlara neden olabilmektedir. Bunları engelleyebilmek için, örneklerin alınmasından ekim ve değerlendirme işlemlerine kadar her basamakta çok dikkatli ve titiz çalışılması gerekmektedir.

7. Patojen fungusların epidemiyolojisi, patogenezi, tanım ve tedavisinin üzerinde ciddiyeyle durulması gerekmektedir. Etkenin tanımlanabilmesi için de mikolog ve mikoloji laboratuvarının klinisyenle işbirliği halinde çalışması ve gelen hasta örneklerini bu gözle dikkatli bir şekilde işleme tabi tutması zorunludur. Bu koordinasyon sağlandığında fungus izolasyonu daha fazla olabilecek, etkenin doğru şekilde tanımlanmasının sonucunda hastaların antifungal tedavileri doğru ve uygun bir şekilde düzenlenebilecektir.

8. FEN hastalarının orofarengeal floraları yakın takip edilmeli ve olası bir enfeksiyon tablosunun olduğu durumlarda buradaki floranın da kaynak olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

9. FEN hastalarında fungal enfeksiyonların yüksek mortalitesi olması nedeniyle, YRBT ve diğer radyolojik tanı yöntemleri ile birlikte galaktomannan antijen ve (1,3)- β -Dglukan düzeyinin düzenli aralıklarla saptanmasının erken tanı ve tedaviye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

10. Hastane kaynaklı *Aspergillus* spp. enfeksiyonlarının tanı ve tedavideki zorluklar nedeniyle önemli bir kısmı gözden kaçmakta ve sıklıkla mortal seyretmektedir. Bu nedenle hastanelerdeki inşaat ve tadilatlar sırasında bu enfeksiyonların sürveyansına ve kontrolüne yönelik önlemlerin dikkat ve titizlikle yürütülmesi FEN hastalarında *Aspergillus* spp. enfeksiyonlarını azaltacaktır.

11. Çalışmamızda maliyet analizi yapılmamakla birlikte ampirik olarak başlanan uygunsuz ve uzamış antifungal tedavi yöntemleri yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Fungal enfeksiyonların öncelikli olarak tanımlanması ve tedavinin olası etkene/nedene (preemptif) veya hedefe yönelik olarak uygulanması, tedavi başarısını artırmanın yanı sıra, antifungal tedavilerin de maliyet etkin kullanılmasını sağlayacaktır.

12. FEN hastalarının kullandığı diğer kemoteropatik ilaçların toksik etkileri göz önüne alındığında, fungus enfeksiyonlarının tedavisinde hedefe daha etkili, daha az toksik özellikte antifungal ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

13. FEN hastalarının tanı, tedavi ve izleminde, morbidite ve mortalite üzerine etki eden en önemli unsur; hematoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları, radyoloji ve mikrobiyolojiden oluşan uyumlu ekip çalışmasıdır.

7. ÖZET

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİLERİN RETROSPEKTİF VE PROSPEKTİF OLARAK İRDELENMESİ

Bu çalışmada Ekim 2005-Ekim 2008 arasında izlenen hematolojik maligniteli febril nütropenik hastalarda gözlenen enfeksiyonlar ve antimikrobiyal tedavilerin incelenmesi amaçlandı. 335 febril nütropenik hasta değerlendirildi.

Hastaların % 24.1'inde ateşin nedeni bulunamadı, %20'sinde tanı klinik olarak, % 55.9'unda mikrobiyolojik olarak dökümanite edildi. Etken olarak en sık Gram pozitif mikroorganizmalar (%27.8) izole edildi. Gram negatif mikroorganizmaların oranı %25.1, fungusların oranı %18.2 idi. Bakteremi görülme oranı %27.4, en sık izole edilen mikroorganizma Gram negatif mikroorganizmalar (%47.8) idi.

Başlangıç ampirik tedavide sefepim, sefoperazon/sulbaktam veya piperasilin/tazobaktam ile monoterapi başlanan veya bunların amikasin ile kombinasyonunun başlandığı atakların değerlendirilmesinde; atakların 43'üne monoterapi, 280'ine kombinasyon tedavisi başlandığı görüldü. Başlangıç ampirik antibakteriyel tedavilerin toplam yanıt oranları; sefepim + amikasin %91.0, piperasilin/tazobaktam + amikasin %89.2, piperasilin/tazobaktam' da %80.6 idi.

Antifungal tedavilerin başlanma zamanı tüm antifungaller için ortalama 7.0 ± 4.6 gün idi. Antifungal tedavide, Klasik amfoterisin B (%36.8), Lipozomal amfoterisin B (%9.6), Kaspofungin (%38.2) ve Vorikonazol (%17.6) kullanıldı. Antifungal tedavi modifikasyonu ile ateşin kontrol altına alınma zamanı ortalama 4.4 ± 5.1 gündü. Antifungal tedaviler mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi

Çalışmamızın sonuçları; bu hasta grubundaki enfeksiyonların erken tanımlanması ve gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulması konusunda katkı sağlayacaktır. Elde edilen veriler hastaların takip ve tedavilerinin en uygun şekilde yapılabilmesine ışık tutacaktır.

8. SUMMARY

THE RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE ANALYSIS OF INFECTION AGENTS AND ANTIMICROBIAL THERAPIES IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

In this study, we aimed to evaluate the infections and the antimicrobial treatment in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies examined between October 2005-October 2008. Three hundred and thirty five febrile neutropenic patients were evaluated.

The etiology of fever was undetected in 24.1% patients; the infection was clinically documented in 20%, and microbiologically documented in 55.9%. Of the pathogens, Gram positive microorganisms were the most frequent ones (27.8%). The rate of Gram negative microorganisms was 25.1% and the rate of fungi was 18.2%. The prevalence of bacteremia was 27.4%. Gram-negative microorganisms were the most frequently isolated microorganism in bacteremia (47.8 %).

The episodes in which cefepime, cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were given with or without amikacin as empirical treatment were included in the analysis. Out of the episodes, 43 received monotherapy and 280 received combination therapy. Total response rates of initial empirical antibacterial therapy; cefepime plus amikacin was 91%, piperacillin/tazobactam plus amikacin was 89.2% and piperacillin/tazobactam monotherapy was 80.6 %.

The average time for the onset of antifungal treatment for all antifungals was 7.0 ± 4.6 day. Classical amphotericin B(36.8%), Liposomal amphotericin B(9.6%), Caspofungin(38.2%) and Voriconazole(17.6 %) were used in the antifungal treatment. The mean time the fever taken under control with antifungal therapy modification was 4.4 ± 5.1 days. Antifungal treatments evaluated in terms of mortality were not significant.

The results of our study will contribute to the establishment of a definite treatment protocol in the coming years and to early identification of infections in this patient group. The data obtained will shed light on the most appropriate ways for the follow-up and treatment of patients.

9. KAYNAKLAR

1. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:12-24.
2. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1): 5-28.
3. Özsüt H. İmmüsupresif konakların değerlendirilmesi ve görülen enfeksiyonlar. Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 9–17 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.
4. De Pauw BE, Verweij PE. Infections in patients with acute hematologic malignancies. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 3432-41.
5. Özsüt H. İmmüsupresif konakların değerlendirilmesi ve görülen enfeksiyonlar. Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 15 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.
6. Paesmans M, Kern WF. Tüm nötropenik hastalar aynı mı? Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 63-72 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–51.
9. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249–72.

10. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
11. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
12. Kibbler C. Defining invasive fungal infections in neutropenic or stem cell transplant patients. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1) :12-16.
13. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008;68(14):1941-62.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 ;46(12):1813-21.
15. Gaytan-Martínez J, Mateos-García E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res*. 2000;31(4):388-92.
16. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:7–11.

17. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-10.
18. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-82.
19. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infection in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:240-5.
20. Akova M, Çalık Başaran N. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 3. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008. 641-650.
21. Zinner SH. Changing epidemiology of infection in patients with neutropenia and cancer. Emphasis on gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490-4.
22. Akova M, Bonfiglio G, Livermore DM. Susceptibility to beta-lactam antibiotics of *Xanthomonas maltophilia* mutants with high- and low-level constitutive expression of L1 and L2 beta-lactamase. *J med Microbiol* 1991;35:208-213.
23. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:624-7.
24. Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol* 2004;15 (14):329-35.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):503-35.

26. Virgili A, Zampino MR, Mantovani L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):19-35.
27. Rodrigues Gda S, de Faria RR, Guazzelli LS, Oliveira Fde M, Severo LC. Nosocomial infection due to *Trichosporon asahii*: clinical revision of 22 cases. *Rev Iberoam Micol*. 2006; 23(2):85-9.
28. Rubin RH. Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplant*. 2001;15:11-22.
29. Kawatani E, Kishikawa Y, Sankoda C, Kuwahara N, Mori D, Osoegawa K, Matsuishi E, Gondo H. *Bacillus cereus* sepsis and subarachnoid hemorrhage following consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2009 ;50(4):300-3.
30. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009 ;45(14):2462-72.
31. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol*. 2006;85(6):345-56.
32. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.
33. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):797-801.

34. Ellis M Febrile neutropenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Sep;1138:329-50. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(3):193-7.
35. The European Conference on Infections in Leukaemia – ECIL 3: Updated Dec 2009.
36. Alıcı Ö, Akbaş E, Alıcı S. Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008;23(3):153-162.
37. Aisenberg GM, Jacobson K, Chemaly RF, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: *Mycobacterium tuberculosis* disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005). *Cancer.* 2005;104(12):2882-7.
38. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2008 ;9(10):982-92.
39. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53(2):151-65.
40. Sloan D, Dlamini S, Dedicoat M. Management of cryptococcal meningitis in resource-limited settings: a systematic review. *S Afr Med J.* 2009;99(5):310–2.
41. Lin X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. *Infect Genet Evol.* 2009;9(4):401-16.
42. Masamed R, Meleis A, Lee EW, Hathout GM. Cerebral toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. *Clin Radiol.* 2009;64(5):560-3.
43. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):425-37.
44. Saba R. Febril nötropenik hastalarda klinik değerlendirme. Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 97-101 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.

45. Milovic M, Popov I, Jezdic S, Stojanovic S, Stankovic V, Radic S. Monitoring levels of nephrotoxicity of different aminoglycosides during febrile neutropenia caused by nephrotoxic chemotherapy: a single centre study. *J buon.* 2010;15(2):297-302.
46. Seyman D, Mamikoğlu L. Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 103-115 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.
47. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997:69-121.
48. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:87–9.
49. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2005;51:(1):42-8.
50. Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-482.
51. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51–59.
52. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, Shalit I, Samra Z, Pitlik S, Konigsberger H, Weinberger M. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988–2004. *Isr Med Assoc J.* 2007; 9(6):424-9.
53. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:30–33.
54. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP (ed) *Prevention and control of Nosocomial Infections*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997;711–69.

55. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing outcome of nosocomial bloodstream infections. A 6-year valited, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068–78.
56. Doğanay M. Nosokomiyal sepsis: Önemi ve tanımlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998;2:179-81.
57. Rupp ME. Nosocomial Bloodstream Infections. *Epidemiology and Prevention of Nosocomial Infections of Organ Systems. Hospital Epidemiology and Infection Control*. Glen Mayhall ed. Third ed. 2004; 253-65.
58. Castagnola E, Faraci M. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009 ;7(5):607-21.
59. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
60. Shanson DC. Blood culture technique: Current controversies. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:17-29.
61. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:11-19.
62. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrède C. Diagnosis of catheter-related bacteremia: A prospective comparison of the time positivity of hub-blood versus peripheral blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071–7.
63. Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support Care Cancer* 2000;8:287–92.
64. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:51–55.

65. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol*. 2008 Jun;14(2):75–82.
66. Rieger CT, Herzog P, Eibel R, Fiegl M, Ostermann H. Pulmonary MRI--a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer*. 2008;16(6):599-606.
67. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, Rieger CT, Ostermann H, Reiser MF, Schoenberg SO. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology*. 2006;241(3):880-91.
68. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
69. 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.
70. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
71. Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, Abrey LE. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology*. 2008;70(12):943-7.
72. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kähkölä P, Ruutu T, Ruutu P. Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:867-71.
73. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K, Van Eldere J. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with haematological disorders. *Mycoses*. 2007;50:2-17.

74. Einsele H, Loeffler J. Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:37-45.
75. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis.* 2007;7:103.
76. Fujita S. Serologic diagnosis of fungal infections. *Nippon Rinsho.* 2008;66(12):2313–8.
77. Mennink-Kerstein M, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:711-727.
78. Antoniadou A, Giamerallou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1055-1090.
79. Blijlevens NM, Donally JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk based therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(4):47-52.
80. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-111.
81. Ozyılkan O, Yalcintas U, Baksan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-19.
82. Paul M, Soares-Weiser S, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systemic review and meta analysis. *BMJ.* 2003;326(7399):1111.
83. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):176-89.

84. 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;26:576-83.
85. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. 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;44:3264-71.
86. Malik IA, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenic patients who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42:120-125.
87. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, Boktour MR, Whimbey EE, Kontoyiannis D, Jacobson K, Kantarjian H, Levett LM, Rolston KV. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003;98(5):1039-47.
88. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, Haverstock DC, Kowalsky SF, Hurd DD, Cushing DA, Harman CP, Donowitz GR. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77-86.
89. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000;12:34-9.
90. Davies JM. A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumours. *Infection*. 1998;26(6):389-95.
91. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.

92. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(4):385-93.
93. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44(15):2192-203.
94. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment Of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-9.
95. 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;45:843-9.
96. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis:antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-95.
97. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4):795-805.
98. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-87.
99. Craig M, Cumpston AD, Hobbs GR, De Vetten MP, Sarwari AR, Ericson SG. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39:477-482.
100. NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance(NNIS) System Report,Data Summary from January 1992-2001,issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.

101. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, Donnelly AJ, Eckel SF, Eng RH, Hiltz A, Kuyumjian AG, Krebs W, McDaniel A, Hogan P, Lubowski TJ. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1643–48.
102. Baum HV, Franz U, Geiss HK. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection* 2000;28(5):278-81.
103. Bouchud P, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-64.
104. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201–07.
105. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Deliliers GL, Lauria F, Foà R, Del Favero A; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977.
106. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, Stuart N, Rea D, Bower M, Fernando I, Huddart R, Gollins S, Stanley A; Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
107. LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, Baden LR. The utility of sputum induction for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1380-1383.
108. Segal BH, Freifeld AG. Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(2):235-42.

109. Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment: an appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses*. 2008;51:31-4.
110. Staber P, Langner S, Dornbusch HJ, Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157:503-10
111. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs*. 2007;67:1803-12.
112. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:81-6.
113. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. 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: 764-71.
114. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, Pierce S, Cortes J, Estey E. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2001;40:511-20.
115. Clark AD, McKendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Hematol* 1998;103:198-204.
116. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A; L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.

117. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. 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;32:814-20.
118. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998;105:478-83.
119. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282–9.
120. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, Novitzky N, Boehme A, Chwetzoff E, De Beule K; Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412–22.
121. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
122. Walsh TJ, Sable C, De Pauw B. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) vs. liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAFRx) of persistently febrile neutropenic (PFN) patients (Pt). In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (abstract No. M-1761); 14-17 September 2003, Chicago, Illinois, p.477.
123. Parakh A, Dubey AP, Samanta D. Caspofungin. *Indian Pediatr.* 2008 ;45:905-10.

124. Sa MB, Zaragoza R. Critical overview of clinical guidelines relating to invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:155-9.
125. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, Garbino J, Ruef C, Pittet D, Täuber M, Glauser M, Calandra T; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:447-63.
126. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168:299-311.
127. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic bone marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
128. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, Matsuyama T, Takezako N, Miwa A, Kern W, Kami M, Akiyama H, Hirai H, Togawa A. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89:1611-25.
129. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2007;78:275-82.
130. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, De Bock R, Rovira M, Seifert WF, Joosen H, Peeters M, De Beule K. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: A randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1887-93.
131. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, Spector N, Derossi A, Pulcheri W. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000;30:300-5.

132. Wolff SN, Fay J, Stevens D, Herzig RH, Pohlman B, Bolwell B, Lynch J, Ericson S, Freytes CO, LeMaistre F, Collins R, Pineiro L, Greer J, Stein R, Goodman SA, Dummer S. Fluconazole vs. low dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: A study of the North American Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:853-9.
133. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive infections during prolonged neutropenia: Results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999;93: 3654-61.
134. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49:1-128.
135. Rossini F, Terruzzi E, Verga L, Larocca A, Marinoni S, Miccolis I, Giltri G, Isella M, Parma M, Pogliani EM. A randomized clinical trial of ceftriaxone and amikacin versus piperacillin tazobactam and amikacin in febrile patients with hematological neoplasia and severe neutropenia. *Support Care Cancer* 2005; 13(6):387- 92.
136. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, Kalin M. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004;36(8):593- 600.
137. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212-6.
138. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120:834-44.

139. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, Langenaeken J, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
140. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infections in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
141. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, Bethe U, Schwonzen M, Reichert D, Ullmann AJ, Karthaus M, Breuer K, Salzberger B, Diehl V, Fätkenheuer G. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with in febrile neutropenia. *Int J Hematol*. 2004;79(1):74-8.
142. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. 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.
143. Aydın K, Yılmaz M, Sönmez M, Aksoy F, Yılmaz G, Akdoğan E, Sözen E, Çaylan H.R, Durmuş A, Sucu N, Köksal İ, Bedii Omay S, Ovalı E. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde İzlenen Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi. *Flora* 2007;12(2):80–85.
144. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouteraa W, Kacem K, Lakhal RB, Abid HB, BelHadjAli Z, Turki A, Meddeb B. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology*. 2010;15(1):28-32.
145. Gençer S, Özer S, Salepçi T ve ark. Febril nötropenik olgularımızın enfeksiyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilmesi. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Program ve Özet Kitabı s.151.

146. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, Aoun M. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006;14:763-769.
147. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 217-223.
148. Rolston KVI. Challenge in the treatment of infections caused by gram-pozitive and gram- negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:246-52.
149. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patiens with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007;11:513-517.
150. Wisplinghoff H, Reinert RR, Cornely O, Seifert H. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:1876–80.
151. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T, Dinçol G, Çalangu S. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg.* 2001; 14(1): 7-9.
152. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg.* 2007; 29(5): 376-80.
153. Arıkan AÖ. Microorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in Ibn-i Sina Hospital. *Turk J Haematol.* 2003; 20(4): 227-31.
154. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *Klimik Derg.* 1999; 12(1): 32-5.

155. Başaran NÇ, Karaoglu E, Haşcelik G, Akova M. Kanser hastalarında gelişen febril nötropenik ataklarda etken mikroorganizmaların dağılımı: Hacettepe 2004 verileri. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Program ve Özet Kitabı s.149.
156. Güzel Ö, Erol Ç, Akı Z, Değer M, Yağcı M, Şenol E. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Subat 2005, Program ve Özet Kitabı s. 154.
157. Volkan S, Aydın K, Aydın F, Ovalı E, Köksal İ. Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi ve bakteriyemi etkenlerinin dağılımı. THOD 9(2): 90-5, 1999.
158. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51(4):211-6.
159. Koksall F, Ak K, Kucukbasmaci O, Samasti M. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in an Istanbul University Hospital. Chemotherapy. 2009;55(4):293-7.
160. Gulay Z, Thomson CJ, Yulug N, Amyes SG High prevalence of extended spectrum beta-lactamase production among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a University Hospital in Turkey. J Chemother. 2000;12(2):145-52.
161. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. Evaluation of the prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods. Chemotherapy. 2001;47(6):396-408.
162. Köseoğlu O, Kocagöz S, Gür D, Akova M. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. Int J Antimicrob Agents. 2001;17(6):477-81.
163. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med. 2002;28(12):1718-23.

164. Vahaboglu H, Coskunkan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksai I, Kocazeybek B, Tatman-Otkun M, Leblebicioglu H, Ozinel MA, Akalin H, Kocagoz S, Korten V. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol*. 2001;50(7):642-5.
165. De Pauw BE, Picazo JJ: Present situation in the treatment of invasive fungal infection, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(2):167-71.
166. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). 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(2):105-117.
167. 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.
168. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M. M.D. Anderson Cancer Center. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(2):99-109.
169. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, Karaman S, Canbolat A, Özkan A, Apak H, Yıldız İ. 2000–2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4–9.
170. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;40:239-24.

171. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;15;41(10):1455-60.
172. Beck CM, Jarvis WR. The national nosocomial infections surveillance system: secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the US, 1988–1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-53.
173. Kao AS, Brandt ME, Pmitt WR, Conn LA, Perkins BA. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *J Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164-70.
174. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1122-8.
175. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112(11):2493-9.
176. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, De Pauw B, Meunier F. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1071-9.
177. Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2009;1:49(1):11-7.
178. Walsh TJ, Newman KR, Moody M, Wharton RC, Wade JC. Trichosporonosis in patients with neoplastic disease. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(4):268-79.
179. Kontoyiannis DP, Sumoza D, Tarrand J, Bodey GP, Storey R, Raad II. Significance of aspergillemia in patients with cancer: a 10-year study. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):188-9.

180. Simoneau E, Kelly M, Labbe AC, Roy J, Laverdiere M. What is the clinical significance of positive blood cultures with *Aspergillus* sp in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 year experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(3):303-6.
181. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:793–820.
182. 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.
183. Sain Güven G, Çakır B, Zarakolu P, Çetinkaya Şardan Y, Uzun Ö, Ünal S, Akova M. Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Flora* 2004;9(4):246-251.
184. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006;20(2):98-102.
185. Segal B.H, Walsh T.J, Holland S.M. Infections in cancer patient. In: DeVita, V.T Jr, Hellman S, Rosenberg S.A, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2815-2868.
186. Weems JJ, Andremont A, Davis BJ, Tancrede CH, Guiguet M, Padhye AA, Squinazi F, Martone WJ. Psudoepidemic of aspergillosis after development of pulmonary infiltration in a group of bone marrow transplant patients. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1459-1462.
187. Bauters TGM, Nelis HJ: Rapid and sensitive plate method for detection of *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 3796.
188. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358–66.

189. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caramatti C, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME, Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068–75.
190. Fitzpatrick F, Prout S, Gilleece A, Fenelon LE, Murphy OM. Nosocomial aspergillosis during building work-a multidisciplinary approach. *J Hospital Infect* 1999; 2: 170-171.
191. Cooper EE, O'Reilly MA, Guest DI, Dharmage SC. Influence of building construction work on *Aspergillus* infection in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(7):472-6.
192. Pini G, Faggi E, Donato R, Sacco C, Fanci R. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. *Mycoses.* 2008;51(2):117-22.
193. Chang CC, Cheng AC, Devitt B, Hughes AJ, Campbell P, Styles K, Low J, Athan E. Successful control of an outbreak of invasive aspergillosis in a regional haematology unit during hospital construction works. *J Hosp Infect.* 2008;69(1):33-8.
194. Patterson JE, Zidouh A, Minitier P, Andriole WT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patients demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18: 104-8.
195. Fournieret-Vivier A, Lebeau B, Mallaret MR, Brenier-Pinchart MP, Brion JP, Pinel C, Garban F, Pison C, Hamidfar R, Plantaz D, Pelloux H, Grillot R. Hospital-wide prospective mandatory surveillance of invasive aspergillosis in a French teaching hospital (2000-2002). *J Hosp Infect* 2006; 62: 22-8.
196. Debeaupuis JP, Sarfati J, Chazalet F, Latge JF. Genetic diversity among clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 1997; 65: 3080-5.

197. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003;52 (No.RR-10): 1-44.
198. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Practices Advisory Committee. 2007 Guidelines for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf> 39,40.
199. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20: 545-61.
200. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:137-143.
201. Karahocagil MK, Buzğan T, Irmak H ve ark. Akut Lösemili Hastalarda Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*: 2002; 9 :104-108.
202. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, Tanimoto M, Masaoka T; Japan Febrile Neutropenia Study Group. Randomized Trial of Cefepime Monotherapy or Cefepime in Combination with Amikacin as Empirical Therapy for Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 1):15-24.
203. Mebis J, Vandeplassche S, Goossens H, Berneman ZN. Cefepime and amikacin as empirical therapy in patients with febrile neutropaenia: a single-centre phase II prospective survey. *Acta Clin Belg*. 2009;64(1):35-41.
204. Serefhanoglu K, Ersoy Y, Serefhanoglu S, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E. Clinical experience with three combination regimens for the treatment of high-risk febrile neutropenia. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:11-17.
205. Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, Fiere D, Guy H, Herbrecht R, Milpied N, Pico JL, Plantier I. Piperacilline/tazobactam + amikacin versus ceftazidime+amikacin in patients with neutropenia and fever. An open multicenter study. *Groupe d'etude des Aplasies Febriles Presse Med*. 1995;24(8):397-401.

206. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;15;33(8):1295-301.
207. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Perez C, Vazquez L, Julia A, Palau J, Gutierrez M, Capote FJ, Ramos F, Benlloch L, Larrea L, Jarque I; Spanish PETHEMA Group: Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002; 50(1):79-88.
208. Gomez L, Estrada C, Gomez I, Marquez M, Estany C, Martí JM, Basts R, Cirera L, Quintana S, Garau J. Low-dose beta-lactam plus amikacin in febrile neutropenia: cefepime vs. piperacillin/tazobactam, a randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(4):417-27.
209. Lee N, Yuen KY, Kumana CR. Clinical role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Drugs*. 2003;63(14):1511-24.
210. Böhme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-330.
211. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-409.
212. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):338-48.
213. Cefepime Does Not Increase Mortality in Patients With Febrile Neutropenia. Infectious Diseases Society of America (IDSA) 47th Annual Meeting: Abstracts 550 and 694. Presented October 30, 2009.

214. O'Brien S, Blijlevens M, Mahfouz T, Anaissie E: Infections in patients with hematological cancer: recent developments, Hematology Am Soc Haematol Educ Program, 2003;438-72.
215. Cherif H, Kalin M, Björkholm M. Antifungal therapy in patients with hematological malignancies: How to avoid overtreatment? Eur J Haematol 2006; 77: 288–292.
216. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? Clin Infect Dis. 2010;50(3):405-15.
217. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. International Journal of Antimicrobial Agents 23 (2004) 105–112. Review.
218. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. British Journal of Haematology, 2005;132:138–154.
219. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhédin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2009;48(8):1042-51.
220. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1242-50.
221. Pappas PG. Fungal infections in neutropenic patients and newer antifungal agents. In Hematology 2001, ASH Education Program Book, Orlando, 2001;126-31.
222. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000; 30:653-7. 63.

223. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, Dasbach EJ, Platt R. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
224. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402-7.
225. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
226. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):294-9.
227. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Feb;46(2):451-7.
228. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
229. Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1545.
230. Aksoy F, Akdogan E, Aydin K, Yilmaz M, Altunayoglu V, Sozen EE, Omay SB, Koksall I. Voriconazole-Induced Neuropathy. *Chemotherapy*. 2008 Jun 18;54(3):224-227.

231. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis, and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):240-8.