

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

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FEBRİL
NÖTROPENİK ATAKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Melda CÖMERT
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İrfan KUKU**

MALATYA–2011

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

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FEBRİL
NÖTROPENİK ATAKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melda CÖMERT

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İrfan KUKU**

MALATYA-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aŐamasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. İrfan KUKU'ya ve uzmanlık eğitimi süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tecrübeleri ile bizlere yön veren tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimin istatistiklerinde benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Saim YOLOğLU'na teşekkür ederim.

Ailem ve arkadaşlarıma sabırları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Melda CÖMERT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLOLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.2. ETİYOLOJİ.....	3
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	4
2.1.3.1. FAB SINIFLAMASI.....	4
2.1.3.2. WHO SINIFLAMASI.....	7
2.1.4. KLİNİK.....	8
2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI.....	10
2.1.5.1. PERİFERİK KAN BULGULARI.....	10
2.1.5.2. KEMİK İLİĞİ BULGULARI.....	11
2.1.5.3. SİTOGENETİK BULGULAR.....	11
2.1.5.4. BİYOKİMYA BULGULARI.....	13
2.1.5.5. İMMÜNFENOTİPLEME.....	13
2.1.6. TEDAVİ.....	14
2.1.7. PROGNOZ.....	15
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ.....	17
2.2.1. TANIMLAMALAR.....	18
2.2.1.1. ATEŞ TANIMI.....	18
2.2.1.2. NÖTROPENİ TANIMI.....	18
2.2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ATEŞ ETİYOLOJİSİ.....	18
2.2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE MİKROBİYOLOJİK ETKENLER.....	19
2.2.4. RİSK FAKTÖRLERİ VE HASTALARDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	21
2.2.5. KLİNİK.....	24
2.2.6. LABORATUVAR.....	25
2.2.7. RADYOLOJİ.....	25
2.2.8. TEDAVİ.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
7. ÖZET.....	42
8. ABSTRACT.....	44
9. KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AML** : Akut Myeloid Lösemi
- MTİ** : Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon
- KTİ** : Klinik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon
- FUO** : Nedeni Açıklanamayan Ateş
- KNS** : Koagülaz-negatif *Stafilokok*
- FAB** : French-American-British
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü
- ALL** : Akut Lenfositler Lösemi
- MPO** : Myeloperoksidaz
- SBB** : Sudan Black B
- CD** : Cluster Determination
- DİK** : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
- PAS** : Peryodik Asit Shift
- RAEB-t**: Refractory Anemia with Excess Blast Transformation
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- PT** : Protrombin Time
- aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Time
- LAP** : Lökosit Alkalen Fosfataz
- NSE** : Non-spesifik Esteraz
- LDH** : Laktat Dehidrogenaz
- HLA** : Human Lökosit Antijen
- cMPO** : Sitoplazmik Myeloperoksidaz
- Ara-C** : Sitozin Arabinozid
- ATRA** : All Trans Retinoik Asit
- CMV** : Sitomegalovirus
- MASCC**: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
- HRCT** : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
- USG** : Ultrasonografi
- IDS** : Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
- NCCN** : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
- MRSA** : Metisilin rezistans *Stafilococcus aureus*
- EORTC-IATG**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-
International Antimicrobial Therapy Group

TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. AML Gelişiminde Rol Oynayan/Oynayabilen Faktörler.....	3
Tablo 2.2. AML’de FAB Sınıflaması.....	7
Tablo 2.3. AML’de WHO Sınıflaması.....	8
Tablo 2.4. AML Hastalarında Sitogenetik Risk Değerlendirmesi.....	12
Tablo 2.5. AML’de Morfolojik Alt tipler ve Genetik Değişimler Arasındaki İlişkiler.....	13
Tablo 2.6. AML’de İmmunolojik Fenotipler.....	14
Tablo 2.7. AML’de Prognostik Faktörler.....	15
Tablo 2.8. FNH’ da Sık Karşılaşılan Bakteriler.....	21
Tablo 2.9. Nötropenik Hastalarda İnfeksiyona Eğilimi Arttıran Risk Faktörleri... 22	
Tablo 2.10. Febril Nötropenik Hastalarda MASCC Skorlama Sistemi.....	23
Tablo 2.11. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; IDSA 2002 Kılavuzu.....	23
Tablo 2.12. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; NCCN 2009 Kılavuzu.....	24
Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Olguların Cinsiyete Göre Gruplara Dağılımı ve Yaş Ortalamaları....	30
Tablo 4.3. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenlerinin Dağılımı.....	31
Tablo 4.4. İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.....	32
Tablo 4.5. Klinik Dökümante İnfeksiyon Tanıları.....	33
Tablo 4.6. İnfeksiyon Kategorisi ve Exitus Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 4.7. İnfeksiyon Kategorisi ile Nötropeni Süresi Arasındaki İlişki.....	34
Tablo 4.8. Antimikrobiyal Terapi ile Nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi....	35
Grafik 2.1 Nötropeni Derinliği ve Febril Nötropeni Sıklığı İlişkisi.....	22

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML) hastalarına uygulanan yoğun kemoterapi tedavileri hem cevap oranlarını hem de sağkalım sürelerini artırmaktadır. Bununla birlikte yoğun kemoterapi tedavilerine bağlı nötropenik infeksiyon sıklığı ve hastanede kalma süreleri artmaktadır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıtla bağlı infeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda ateş infeksiyonların ilk ve sıklıkla tek göstergesidir. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir. Günümüzde nötröpenik hastalarda ateşin, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması standart yaklaşımdır. Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik seçiminde; hastanın primer hastalığı, immünolojik durumu, organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, nötropenin derinliği ve nötropenin süresi gibi bir çok faktör rol oynamaktadır. Ayrıca FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde, merkezlerin kendi hastane infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi olumlu katkı sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda, kliniğimizde AML tanısı nedeni ile kemoterapi alan ve febril nötropeni gelişen hastalarda infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Myeloid Lösemi (AML)

AML (akut myelositer lösemi, akut myeloblastik lösemi ve ya akut non lenfoblastik lösemi) farklılaşma özellikleri bozulmuş myeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal heterojen neoplastik bir hastalıktır. Blastik hücrelerin, bölünme ve proliferasyon özellikleri devam ederken, matür hücrelere diferansiyasyon özelliği azalmakta ya da kaybolmaktadır. Kemik iliğinde anormal çoğalan lösemik hücreler (blastlar) hematopoiezin yetersizliğine yol açarak anemi, kanama ve infeksiyonlara eğilimi artırmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

AML erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini oluşturur (1). AML çocukluk döneminde daha az görülür ve 15 yaş altındaki akut lösemilerin %15-20'sini oluşturur (2). AML her yaşta görülmekle beraber genel olarak ileri yaş hastalığıdır ve medyan görülme yaşı 65'dir (3). AML'nin yıllık görülme insidansı 3.7/100.000'dir (4). İnsidansı yaşla birlikte artar, 65 yaş altında 1.8/100.000 iken 65 yaş üzerinde 17/100.000'e ulaşır (5). AML vakaları erkeklerde (4.6/100.000) kadınlardan (3.0/100.000) biraz daha sık görülür (4).

2.1.2. Etiyoloji

AML etiyojisinde, önemli bir kısmı tablo 2.1’de belirtilen, kromozomal bozukluklar, radyasyon, çevresel faktörler, kanser ilaçları, hematolojik hastalıklar, kalıtsal hastalıklar gibi faktörler rol oynar/ oynayabilir (5-12).

Tablo 2.1. AML Gelişiminde Rol Oynayan/Oynayabilen Faktörler.

Radyasyon/Çevresel faktörler

İyonize radyasyon

Atom bombasına maruziyet

Nükleer reaktörlere maruziyet

Medikal radyasyon

Benzen ve türevleri

İlaçlar

Alkilleyici ajanlar (Melfalan, karmustin vb.)

Topoizomeraz II inhibitörleri (Etoposid, doksorubisin vb.)

Diğer ilaçlar (fludarabin, prokarbazin vb.)

Kazanılmış hematolojik hastalıklar

Kronik myeloid lösemi

İdiyopatik myelofibrozis

Primer trombositemi

Polistemia vera

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Aplastik anemi

Eozinofilik fascitis

Kalıtsal hastalıklar

Konjenital amegakaryositik trombositopeni

Bloom sendromu

Kostmann sendromu

Diamond-Blackfan Sendromu

Down Sendromu

Diskeratozis konjenita

Nörofibromatöz

Werner sendromu

Fanconi anemisi

Noonan Sendromu

Shwachman sendromu

Klinefelter Sendromu

Turner Sendromu

Xeroderma Pigmentosum

2.1.3. Sınıflama

AML'ler için ilk kez 1976 oluşturulan ve 1985'de revize edilen French-American-British (FAB) sınıflaması (Tablo 2.2) halen yaygın olarak kullanılmaktadır (4,13). FAB sınıflamasında AML 8 alt tipe ayrılmaktadır. FAB sınıflaması temel olarak morfolojik bulgular ve histokimyasal boya yöntemlerine dayanır. FAB sınıflamasında AML'de prognostik önemi olan sitogenetik anomaliler, displazik değişiklikler ve daha önce kemoterapi almış olmak gibi faktörler dikkate alınmaz. FAB sınıflamasında hakim olan hücrelerin granülosit, monosit, eritrosit veya megakariositlere farklılaşması ve maturasyonu temel alınmıştır. FAB sınıflamasında AML'de morfoloji ve immünofenotiplendirme arasındaki ilişki kuvvetli değildir ve bu sınıflamada AML tanısı için kemik iliğindeki hücrelerin en az %30'unun blastlardan oluşması gerekmektedir. Günümüzde akut lösemilerde sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin daha iyi tanımlanması ve bunların prognostik öneminin gösterilmesi ile yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır (14,15).

2.1.3.1. FAB Sınıflaması

AML-M0 (Minimal farklılaşmış akut myeloid lösemi): AML vakalarının ortalama %3'ünü oluşturur. Morfolojik olarak ALL'nin L2 varyantından ayırımı oldukça zordur, immünofenotiplendirme ayırımı önemli rol oynar. Myeloblastların stoplazmaları granülsüzdür ve auer rod görülmez. Blastların %3'ünden azında myeloperoksidaz (MPO) veya Sudan black B (SBB) pozitifdir. Lenfoid dizi belirteçlerinden CD7 %30-40 vakada ekprese edilirken diğer lenfoid belirteçler genellikle negatiftir. Vakaların %75'inde CD13, %70'inde ise CD33 ekspresyonu mevcuttur. AML-M0'da kompleks karyotip bozukluk sık olarak saptanır. AML-M0 alt tipi genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir.

AML-M1 (Olgunlaşma göstermeyen akut myeloid lösemi): AML vakalarının % 15-20'sini oluşturur. Myeloblastlarda auer rod seyrek ya da yoktur. Ayrıca azurofilik granüller de nadir olarak saptanır. Myeloblastların %3'den fazlasında MPO

ve SBB pozitifdir. İmmüfenotiplemede CD13, 33, 34 ve HLA-DR pozitifdir. İnv(3) sık izlenen genetik anomalidir.

AML-M2 (Olgunlaşma gösteren akut myeloid lösemi): AML-M2 en sık rastlanan AML alttipi olup tüm AML olgularının %25-30'unu oluşturur. Myeloblastlarda auer rod genellikle bulunur ve blastların stoplazmaları azurofilik granüller içerir. Myeloblastlar kuvvetli MPO ve SBB pozitifliği gösterir. İmmüfenotiplerlemede myeloblastlarda CD13, CD33, CD34 ve HLA-DR ekspresyonu pozitifdir. Morfolojik olarak promyelositler tüm myeloid serinin %3-20'sini oluştururlar. Kemik iliğinde monositik hücreler noneritroid serinin %20'den azını oluştururlar. AML-M2 vakalarının yaklaşık %50'sinde t(8;21)(q22;q22) translokasyonu tespit edilir. t(8;21) translokasyonu bulunan olguların yaklaşık %25'inde splenomegali mevcuttur.

AML-M3 (Akut promyelositik lösemi): AML olgularının %5-10'unu oluşturur. Kemik iliği ve periferik kanda anormal (atipik) promyelosit varlığı ile karakterizedir. Atipik promyelositler myeloid hücrelerin %30 veya daha fazlasını oluşturur. AML-M3 olguları morfoloji, hastaların genç olması (medyan yaş 30-33 yıl), spesifik kromozom anormalliği, koagülopati gelişebilmesi ve retinoik asid tedavisine cevap vermesi ile diğer AML alt tiplerinden ayrılır. Atipik promyelositler kuvvetli MPO ve SBB pozitifliği gösterir. Atipik promyelositlerde auer rod sıktır. İmmüfenotiplemede tipik olarak CD13, CD33 ve CD15 pozitifliği, CD11b, CD14, HLA-DR ve CD34 negatifliği saptanır. AML-M3'de karakteristik translokasyon, 15 ve 17. kromozomun uzun kolları arasındaki resiprokal t(15;17)(q22;q21) translokasyondur. AML-M3 vakalarında granüllerden salınan prokoagülan maddelerin yol açtığı dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve kanama bulguları sıktır. AML-M3'ün 2 varyantı vardır:

1. Hipergranüler varyant: AML-M3 olgularının yaklaşık %75'ini oluşturur. Atipik promyelositler, büyük stoplazmik granüller veya auer rodlar içerirler (fagot hücreleri). Hipergranüler varyantta genellikle lökopeni ön plandadır.

2. Mikrogranüler varyant (M3v): AML-M3 olgularının yaklaşık %25'ini oluşturur. Atipik promyelositler, küçük granüller (en iyi elektron mikroskopunda seçilebilen) içeren stoplazmaya ve katlanmış çekirdek yapısına sahiptir. Mikrogranüler varyantta lökositöz ön plandadır.

AML-M4 (Akut myelomonositik lösemi): AML'lerin %15-25'ini oluşturur. Kemik iliğinde %30'un üzerinde myeloblast varlığı yanında %20-50 arasında monositik hücreler görülür. İmmünofenotiplemede CD13, CD33, CD14 ve HLA-DR pozitifdir. AML-M4 vakalarında splenomegali (%30), lenfadenopati (%19-30), dişeti tutulumu ve ekstramedüller tutulum izlenir. AML-M4'ün anormal eozinofillerle birlikte olan M4Eo varyantında myelomonoblastik blastların yanında <%30 morfolojik anormal eozinofiller saptanır. AML-M4 vakalarının 1/3'ünü oluşturan M4Eo varyantında inv(16) (p13.1q22) kromozomal anomalisi görülür ve iyi prognozla ilişkilidir.

AML-M5 (Akut monositik lösemi): AML'lerin %5-9'ini oluşturur. AML-M5'de CD11b, CD14, CD64 ve CD68 pozitifliği saptanır. Karaciğer, dalak ve lenf nodu gibi ekstramedüller tutulumlar diğer AML'lere göre daha sık gözlenir. AML-M5 vakalarının çoğunda lökositöz gözlenir ve %30 vakada lökosit sayısı 100.000 /mm³'ün üzerindedir. AML-M5'de t(9;11) translokasyonu kötü prognozla ilişkilidir. AML-M5a ve AML-M5b olmak üzere 2 alt tipi vardır.

AML-M5a: Kemik iliğindeki noneritroid serinin %80'den fazlasını monoblastlar oluşturur. Auer rod nadiren görülür. AML-M5a'da monoblastlarda NSE pozitifliği gözlenirken, MPO ve SBB genellikle negatiftir. AML-M5a'da olgular daha gençtir ve yüksek lökosit sayısı gözlenir. AML-M5a vakalarında 11q23 anomalisi sık izlenen anomali olup kötü prognoz ile ilişkilidir.

AML-M5b: Daha çok ileri yaşlarda görülür. Kemik iliğinde noneritroid hücrelerin %80'inden fazlasını monosit, promonosit ve monoblastlar oluşturur. Auer rod myeloblastların az bir kısmında görülür. NSE ile pozitif boyanırlar. Diğer bulgular M5a gibidir.

AML-M6 (Akut eritrolösemi, Di Guglielmo sendromu): AML'lerin %5'ini oluşturur. AML-M6 hastaları sıklıkla ileri yaştadır. Kemik iliğinde, hücrelerin %50'sinden fazlasını eritroblast ve noneritroid hücrelerin %20'den fazlasını myeloblastlar oluşturur. MPO ve SBB negatif, PAS ise genellikle pozitifdir. AML-M6'da CD13, CD33, CD41, CD71 ve glikoforin pozitifdir. 5. ve 7. kromozomda delesyon sık görülür. Kötü prognoz ile ilişkilidir.

AML-M7 (Akut megakaryositik lösemi): AML'lerin %3-5'ini oluşturur ve prognozu kötüdür. MPO ve SBB negatiftir. Morfolojik olarak ALL-L2 ile karışabilir. Myeloid belirteçler CD13 ve CD33 ekprese edilebilir ancak CD34 sıklıkla negatiftir.

Tanı lösemi hücreleri üzerinde CD41, CD42b, CD61 veya faktör VIII ilişkili antijenlerin varlığına dayanır. Kemik iliği fibrozis nedeni ile güçlükçe aspire edilir.

Tablo 2.2. AML’de FAB Sınıflaması.

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

2.1.3.2. WHO Sınıflaması

WHO tarafından 2001’de önerilen AML sınıflaması 2008 yılında yeniden düzenlenmiştir. WHO’ya göre AML’ler klinik, immünofenotipik, morfolojik, sitogenetik, moleküler genetik ve immünolojik özelliklerine göre sınıflanır (Tablo 2.3). Ayrıca WHO sınıflamasında myelodisplastik bulguların varlığı ve daha önce kemoterapi almış olmak (tedaviye bağlı AML) da yer almaktadır. WHO sınıflamasının FAB’dan en önemli farklarından biri FAB’da %30 olan kemik iliğindeki blastik infiltrasyon oranının bu sınıflamada %20’ye indirilmiş olmasıdır. FAB sınıflamasında kemik iliğindeki myeloblast sayısı %20-29 arasında olan olgular myelodisplastik sendrom (RAEB-t) olarak adlandırılırken, WHO sınıflamasında bu olgular AML tanısı içine alınmaktadır (14-16).

Tablo 2.3. AML’de WHO Sınıflaması

Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML’ler

t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

t(15;17)(q22;q12) ile ilişkili AML ve varyantları; PML/RAR α

inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11

11q23 (MLL) anomalileri ile ilişkili AML

t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL

t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1

t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

Çoklu dizi displazisi gösteren AML

Öncesinde MDS olan AML

Öncesinde MDS olmayan AML

İlaca bağlı AML ve myelodisplastik sendromlar

Alkilleyici ajanlarla ilişkili

Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili

Tanımlanan gruplara girmeyen AML

Minimal farklılaşma gösteren AML

Olgunlaşma göstermeyen AML

Akut myelomonositik lösemi

Akut monoblastik lösemi

Akut eritroid lösemi

Akut megakaryoblastik lösemi

Akut bazofilik lösemi

Myelofibrozla giden akut panmiyeloz

Myeloid sarkom

2.1.4. Klinik Özellikler

AML hastalarının çoğunda tanıdan birkaç ay önce başlayan genel bir yorgunluk mevcuttur. Bu hastalarda iştahsızlık ve kilo kaybı da bulunabilir. Bunların yanında AML hastaları genellikle sitopenilerle (anemi, nötropeni ve trombositopeni) ilişkili

semptom ve bulgularla başvururlar (17). AML hastalarında anemiyle ilişkili solukluk ve halsizlik yaygın olarak gözlenmektedir. Ayrıca çarpıntı, çabuk, yorulma ve dispne gibi diğer anemi ile ilişkili semptom ve bulgular da ortaya çıkabilir. Trombositopeniye bağlı olarak gelişen peteşi, epistaksis, diş eti kanamaları, konjonktival kanamalar ve deri yaralanmaları sonrası durmayan kanamalar hastalığın erken bulgularındandır ve tanı anında hastaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Daha nadir olarak, gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner veya santral sinir sistemi (SSS) kanamaları AML hastalarında başlangıç bulgusu olabilir. AML hastalarında ALL hastalarının aksine kemik ağrıları sık değildir. Bununla birlikte bazı hastalar (<%20) sternumda daha nadiren de özellikle alt ekstremitelerde, lösemik süreçte medüller kavitenin genişlemesine bağlı şiddetli ağrılar, rahatsızlık hissi ve/veya hassasiyet hissedilebilir. Lösemik cilt infiltrasyonları (lösemi kutis veya myeloid sarkom) hastalığın seyri boyunca hastaların %13'ünde meydana gelir ve sıklıkla AML-M4 ve M5 alt tiplerinde görülür (18). Minör kesi ve yaralanmalar sonrası ortaya çıkan püstüller ve minör piyojenik infeksiyonlar oldukça sıktır. Sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit gibi majör infeksiyonlar başlangıç bulguları olarak daha az görülmekte ve sıklıkla kemoterapi sonrası mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ olduğunda ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi sonrası nötropenin uzamasına bağlı olarak majör bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar daha sık izlenir. AML hastalarında ateş, büyük çoğunlukla nötropeniyle ilişkili infeksiyonlara bağlı gelişmektedir. Bununla birlikte AML-M3'de daha sık olmak üzere AML hastalarının az bir kısmında lösemiye bağlı ateş görülebilir. Tanı sırasında hepatomegali ve splenomegali AML olgularının yaklaşık 1/3'ünde görülür. Lenfadenopati AML'nin monositik alttipleri dışında oldukça nadirdir. AML-M4 ve M5 organ tutulumunun en sık izlendiği alttiplerdir. AML-M3 başta olmak üzere AML-M4 ve M5'de DİK'e eğilim, ayrıca AML-M4 ve M5'de SSS tutulum bulguları ve dişeti hipertrofisi görülebilir. AML hastalarında SSS tutulum sıklığı, tanı sırasında SSS semptom ve bulgusu olmayanlarda rutin değerlendirilme önerilmediği için tam olarak bilinmemektedir. SSS tutulumu; AML-M4 ve M5, hiperlökositoz ve 2 yaş altında daha yaygındır (20). SSS tutulumunda hastalar asemptomatik olabileceği gibi kranial sinir felçileri, baş ağrısı ve görme bozuklukları saptanabilir (19,21). İntrakraniyal kitleler inv(16) ile ilişkili FAB M4Eo'de rapor edilmiştir ve nadiren lösemik menenjitler ile bir arada görülebilir. AML ile ilişkili Sweet sendromu (nötrofilik dermatoz) ve piyoderma gangrenosum gibi benign seyirli cilt lezyonları da görülebilir (22). Bu lezyonlar ağrılıdır

ve genellikle steroide cevap verirler. Obstrüktif sarılık granülositik sarkoma sekonder olarak gelişebilir ve AML’li hastalarda nadiren hepatik yetmezlik görülür (23). AML hastalarında daha nadir olarak da priapizm, hidronefroz ve böbrek yetmezliği gibi klinik tablolar gelişebilmektedir.

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

2.1.5.1. Periferik Kan Bulguları

AML hastalarında kemik iliğinde üretimin azalması ve eritrositlerin yaşam süresinin kılmasına bağlı olarak değişik şiddette anemiler ortaya çıkabilir. Anemi genellikle normokrom normositerdir. Değişik büyüklükte ve şekilde eritrositlerin yanı sıra eritrosit öncülleri de periferik yaymada görülebilir. Retikülosit sayısı normal ya da azalmıştır. AML hastalarında yetersiz üretim ve trombositlerin yaşam sürelerinin kılmasına bağlı olarak genellikle trombositopeni bulunur. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %75’inde trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ’ün, yaklaşık %25’inde ise $25.000/\text{mm}^3$ ’ün altındadır. Ayrıca trombositlerde morfolojik ve fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Bazen de trombositopeni DİK ile ilişkili olabilir. DİK tablosu AML hastalarında tanı sırasında (sıklıkla AML-M3’de) veya indüksiyon tedavisi sırasında görülebilir. DİK hipofibrinojenemi, artmış D-dimer, koagülasyon faktör eksiklikleri (özellikle faktör 5 ve 8), PT ve aPTT uzaması, sızıntı tarzı kanama ve trombositopeni ile kendini gösterir (24,25). AML hastalarında lökosit sayısı değişkendir (26,27). Tanı sırasında ortalama lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ ’dür. Hastaların %20’sinden azında tanı sırasında hiperlökositoz vardır ve lökosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerindedir. Bununla birlikte AML hastalarının önemli bir kısmında (%25-40) lökosit sayısı tanı sırasında $5000/\text{mm}^3$ ’ün altındadır. Bazı olgularda ise mutlak nötrofil sayısı $1.000/\text{mm}^3$ ’den daha az bulunmaktadır. Blastlarda AML alt tipine bağlı MPO, SBB ve LAP aktivitesi değişkenlik gösterir. AML hastalarının büyük çoğunluğunda (%95) periferik yayma incelemesinde blast tespit edilir. Blastlar periferik yaymada kolayca tanınabilir ancak bazen myelodisplastik değişikler gözlenebilir. AML’de blastların boyutları, stoplazmik granül sayısı değişken olup nükleusları düzensizdir. Blast stoplazmasında azurofilik granüllerden oluşan ve myeloblastlar için patognomik olan auer rodlar görülebilir. Auer rod görülme sıklıkları AML alt tipine göre değişir.

2.1.5.2. Kemik İliği Bulguları

AML tanısında kemik iliği aspirasyon ve biyopsi değerlendirmesi oldukça önemlidir. AML’de kemik iliği, artmış blastik infiltrasyon nedeni ile genel olarak hipersellüler olarak saptanır. AML hastalarında kemik iliği biyopsisinde monoton lösemik blastlarla infiltrasyon saptanır. AML alt tiplerinde kemik iliğinde saptanabilen blastları; myeloblast, monoblast, promonosit, anormal promyelosit, pronormoblast ve megakaryoblastlar oluşturmaktadır. Kemik iliği örneğinin AML olarak değerlendirilebilmesi için blast oranının %20’nin üzerinde olması gerekir. Bununla birlikte t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) varlığında blast sayısı %20’nin altında olsa da AML tanısı konulabilmektedir (28). AML’de blastlar MPO, SBB ve NSE gibi histokimyasal boyalarla değişik oranlarda pozitif reaksiyon verirler. Kemik iliği fibrozisi AML’nin tüm alt tiplerinde değişik oranlarda izlenebilmekle birlikte özellikle megakaryoblastik lösemide daha belirgindir.

2.1.5.3. Sitogenetik Bulgular

AML hastalarında prognoz ile ilişkili en önemli parametre sitogenetiktir (Tablo 2.4). Yeni tanı erişkin AML hastalarının yaklaşık %55’inde kromozom anomalileri tespit edilmektedir (29-31). WHO sınıflamasında AML için “tekrarlayan genetik bozuklukla seyreden AML” alt başlığı altında t(8;21), inv(16) veya t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(6;9), inv(3) veya t(3;3), t(1;22) ve 11q23 yer almaktadır (16,17,29). AML düşünülen hastalarda tanı sırasında sitogenetik anomalilerin tesbiti hem sınıflandırmada hem de tedavi yönetiminde son derece önemlidir. Erişkin AML hastalarında t(8;21) varlığı iyi prognozla ilişkilidir. AML hastalarının %7’sinde t(8;21)(q22;q22) (önceden AML1-ETO) translokasyonu tespit edilirken, bu oran AML-M2 vakalarında yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir (32-34). Yeni tanı AML hastalarının yaklaşık %7’sinde inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) tespit edilmektedir (32). Bu sitogenetik anomali genç hastalarda görülür ve iyi prognoz ile ilişkilidir. AML hastalarında iyi prognozla ilişkili diğer bir translokasyon AML-M3 için oldukça spesifik olan ve olguların ortalama %13’ünde saptanan t(15;17)(q22;q12)’dir (32). İntermediate prognoz ile ilişkili olan t(9;11)(p22;q23) monositik AML’de görülür ve çocuklarda daha yaygındır. Bu translokasyonda DİK, yüksek lökosit sayısı ve dişeti veya cilt tutulumu

görülebilmektedir. AML hastalarının yaklaşık %1'inde tanı sırasında t(6;9)(p23;q34) görülür ve bu translokasyon saptanan AML olgularında bozofili, pansitopeni ve displazi tipiktir (33). Diğer bir translokasyon olan inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2) yeni tanı AML ve tedaviyle ilişkili MDS/AML olgularının yaklaşık %1'inde saptanır (32,35). Daha nadir olarak (%0.5) yeni tanı AML olgularında t(1;22)(p13;q13) görülür (34,38). Kötü prognoz ile ilişkili olan 11q13 infant AML'lerin %60'ında bulunur. Ayrıca 11q13 yeni tanı genç erişkin AML hastalarında %6, çocuk AML'lerinde ise %12 oranında saptanır (32,36,37). AML hastalarında bu anomalilerin dışında sıklıkla -5/del(5q), -7/del(7q), +8, +9, +11, del(11q), -18, +19, del(20q) +21, X veya Y kromozomu yokluğu gibi sitogenetik anomaliler de saptanmaktadır (14,15,38-42). AML FAB alttiplerinde görülen anomaliler ve translokasyonlar ile bunların karşılığı moleküler değişiklikler Tablo 2.5'de görülmektedir.

Tablo 2.4. AML Hastalarında Sitogenetik Risk Değerlendirmesi.

Risk durumu	Sitogenetik
İyi risk grubu	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.q22) t(16;16)(p13.q22) t(15;17) Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular
Orta risk grubu	Normal sitogenetik +8 t(9;11)(p22q23) inv(16), t(16;16) veya t(8;21) olup c-KIT mutasyonu olanlar Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu Diğer tanımlanamayanlar
Kötü risk grubu	Kompleks karyotip (≥ 3 anomali) -5, 5q- -7, 7q- 11q23 non t(9;11) inv(3)(q21q26.2) t(3;3)(q21q26.2) t(6;9) t(9;22)

Tablo 2.5. AML’de Morfolojik Alt tipler ve Genetik Değişimler Arasındaki İlişkiler.

FAB alt tipi	Sitogenetik değişim	Moleküler değişim
M0, M1	t(10;11)	CALM-AF10
M1	Trizomi 21	MLL duplikasyonu
M2	t(8;21)	RUNX1-RUNX1T1
M3	t(15;17)	PML-RARA
M4Eo	inv(16)	CBFB-MYH11
M4	t(8;16)	MOZ-CBP
M5	11q23 translokasyonları	MLL
M5	t(9;11)	MLLT3-MLL
M6	t(3;5)	NPM-MLP1
M1, M2, M4	t(6;9)	DEK-NUP214
M2, M4	t(7;11)	NUP98-HOXA9
M7	t(1;22)	RBM15-MKL1

2.1.5.4. Biyokimyasal bulgular

Serum ürik asit düzeyi AML vakalarının yaklaşık yarısında yüksektir (43). İdrarda ürik asit atılımı hemen hemen her vakada artmıştır. Yüksek lökositözla seyreden AML hastalarında gerekli önlemler alınmadığında ürik asit nefropatisi gelişebilir. Ürat nefropatisine bağlı olarak yüksek kan üre azotu ve kreatinin görülebilir. AML hastalarında tanı sırasında yüksek LDH, hipokalemi, hiperkalsemi (nadiren hipokalsemi), hiperkalemi, laktik asidoz, hipokolesterolemi ve yalancı hipoglisemi görülebilir. AML-M4 ve M5 alt tiplerinde serum ve idrarda lizozim (muramidaz) düzeyi yüksek saptanabilir.

2.1.5.5. İmmüfenotipleme

Akut lösemilerin sınıflamasında, hücre yüzey antijenleri ile reaksiyona giren monoklonal antikolar akım sitometre kullanılarak saptanabilmektedir. Pozitiflik için antijenin, blastların %20’den fazlasında eksprese edilmesi gereklidir (44). AML’lerin tanı ve sınıflamasında en önemli göstergeleri CD33, CD13, CD15, CD4, CD11b, CD34, CD64, CD117, HLA-DR ve cMPO (sitoplazmik myeloperoksidaz) oluşturmaktadır (45) (Tablo 2.6). Bu antijenlerden CD13, CD33 ve CD117 myeloid seriyeye ait saptanabilen

en erken belirteçlerdir. CD34 AML'de daha immatür hücrelerin göstergesidir ve blastların yaklaşık %40-65'inde CD34 ekspresyonu görülür (46). Halen cMPO myeloid seriye ait hücrelerin en önemli belirteçleri olarak kabul edilmektedir. CD15 daha çok farklılaşmış granülositik lösemilerde görülürken, CD14 ise monositler tarafından eksprese edilir. Eritroid antijenler glycophrin-A ve CD71'dir (45). Megakaryositik lösemi tanısında CD41, CD42b ve CD61 en önemli belirteçlerdir. AML'li vakaların %90'ından fazlasında CD13, CD33; %80-90'ında HLA-DR pozitifdir (47). HLA-DR'nin AML-M3'de negatif olması tipiktir (47).

Tablo 2.6. AML'de İmmunolojik Fenotipler.

AML alt tipi	Belirteçler
Myeloblastik	CD13, CD15, CD33, CD34, CD 117, cMPO, HLA-DR
Promyelositik	CD11, CD13, CD15, CD33
Myelomonositik	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Monositik	NSE, CD11c, CD14, CD64, lizozim, CD4, CD111b
Eritroblastik	Glikoforin A (CD235a)
Megakaryoblastik	CD41, CD42, CD61

2.1.6. Prognostik Faktörler

AML hastalarında tanı sırasında ve tedavi ile ilişkili olarak klinik, morfoloji, yüzey belirteçleri, sitogenetik ve çeşitli moleküler faktörler prognostik öneme sahiptir. Bu prognostik faktörlerden önemli bir kısmı Tablo 2.7'de görülmektedir.

Tablo 2.7 AML’de Prognostik Faktörler.

Faktör	İyi	Kötü
Klinik		
Yaş	< 45 yıl	< 2yıl, > 60 yıl
ECOG performans	0-1	>1
Lösemi	<i>De novo</i>	Sekonder
İnfeksiyon	Yok	Var
Önceden kemoterapi	Yok	Var
Lökositöz	< 25.000/mm ³	100.000/mm ³
Serum LDH	Normal	Yüksek
Ekstramedüller tutulum	Yok	Var
SSS tutulum	Yok	Var
Kemik iliği		
Fibrozis	Yok	Var
Remisyon için kür sayısı	Tek	Çok
Sitoredüksiyon	Hızlı	Yavaş
Morfoloji		
Auer rod	Yok	Var
Eosinofili	Yok	Var
Megaloblastik eritroidler	Yok	Var
Displastik megakaryositler	Yok	Var
FAB alt tip	M2,M3,M4	M0, M6, M7
Belirteçler		
Myeloid	CD34 -,CD14-,CD13-	CD34+
HLA-DR	Negatif	Pozitif
TdT	Yok	Var
Lenfoid	CD2+	CD7+, CD56+, Bifenotipik
MDR-1	Yok	Var
Sitogenetik		
Anomaliler	t(8;21), t(15;17), inv(16)	-7, del(7q),-5,del(5q),3q21, 3q26 t(9;21), Kompleks karyotip
Moleküler markırlar		
FLT3 mutasyonları	Yok	Var
VEGF ekspresyonu	Yok	Var

2.1.7. Tedavi

AML’de uzun süreli hastaliksız sağkalım elde etmenin şartı tam remisyonun sağlanmasıdır. Altmış yaş altındaki AML hastalarında tedavi “remisyon indüksiyon tedavisi” ve sağlanan remisyonun sürdürülebilmesi için “remisyon sonrası tedaviler” olarak iki aşamadan oluşur. AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi birden

fazla ilaçla yapılır. Remisyon indüksiyonda hedef kemik iliğindeki lösemi hücrelerini (10^{12} adet) morfolojik olarak saptanamayacak düzeye (10^9 adet) indirmek ve normal hematopoiezi sağlamaktır. Günümüzde standart remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar sitozin arabinozid (Ara-C) ve antrasiklinden oluşan “(3+7)” kemoterapi rejimidir (28). Bu tedavide Ara-C $100-200 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ devamlı IV infüzyon (7 gün) ve daunorubisin $60-90 \text{ mg/m}^2$ IV (3 gün) şeklinde uygulanır (48). Remisyon indüksiyon tedavisinde antrasiklin olarak daunorubisinin yerine diğer antrasiklinler olan idarubisin $12 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (3 gün) veya mitoxantrone $10-12 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (3 gün) da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi ile 60 yaş altı AML hastalarının %60-80’sinde tam remisyon sağlanırken yaşlı hastaların ancak %50’sinde tam remisyon elde edilebilmektedir (28,49). AML hastalarında tam remisyon, mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ ve kemik iliğindeki blast $<5\%$ ’in altında olması şeklinde tanımlanır. Ayrıca tam remisyonunda ekstramedüller hastalık olmaması, blastlarda auer rod olmaması ve eritrosit transfüzyonundan bağımsız olması gereklidir. AML hastalarında birinci indüksiyon tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalara ikinci kez aynı indüksiyon tedavisi uygulanır. Remisyon indüksiyonu sonrası tam remisyon geç sağlanan hastalarda hem hastalısız sağkalım süresi hem de tam remisyon oranı daha düşük olmaktadır. Tam remisyon sağlanan hastalarda remisyon sonrası tedavi seçeneklerini, konsolidasyon kemoterapisi, otolog kemik iliği nakli ya da allogeneik kemik iliği nakli oluşturur. Tam remisyon sonrası tedavi planı prognostik faktörlere bakılarak yapılır ve en önemli prognostik faktör hastanın sitogenetik durumudur. Tam remisyon elde edilen iyi sitogenetik risk grubundaki hastalara yüksek doz Ara-C 3 g/m^2 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1., 3., 5. günler, 3-4 siklus uygulaması standart uygulamadır. İyi sitogenetik grubundaki AML hastalarında otolog veya allogeneik kemik iliği transplantasyonunun kemoterapiye üstünlüğü yoktur. Orta risk sitogenetik grubundaki AML hastalarına ise HLA tam uyumlu kardeş vericisi olan olgularda allogeneik kemik iliği nakli uygun bir seçimdir. Bu hastaların uygun vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz Ara-C sonrası otolog kök hücre transplantasyonu veya 3-4 siklus yüksek doz Ara-C uygulaması diğer tedavi seçenekleridir. Kötü risk sitogenetik grubundaki AML hastalarına ise HLA uyumlu kardeş vericiden veya akraba dışı donörden allogeneik kök hücre nakli önerilen tedavidir. Allogeneik kök hücre nakli şansı olmayan hastalar 1-2 siklus yüksek doz Ara-C sonrası otolog kemik iliği nakli ya da klinik araştırma protokollerine yönlendirilmelidirler. AML’li hastaların %70-80’inde

tedavi ile tam remisyon sağlanmaktadır. Ancak uygun tedavilere rağmen bu hastaların yaklaşık %50'sinde nüks görülür. AML hastalarında gözlenen nüksler çoğunlukla ilk 2 yıl içerisinde olmaktadır. Çeşitli tedavi rejimleri ile nüks gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde tam remisyon elde edilebilmektedir. Nüks gelişen hastalarda elde edilen düşük remisyon oranlarının yanı sıra, ikinci remisyon süreleri de oldukça kısadır. Yeni tanı 60 yaş üzeri AML hastalarına komorbidite, sitogenetik, yaş ve performans gibi parametrelere göre standart "3+7" ya da "2+5" tedavisi, 5-azacytidine, decitabin, subkutan cytarabin, clofarabin veya çalışma protokolüne dahil edilme gibi değişik seçenekler uygulanabilir. AML-M3 hastalarında indüksiyon tedavisinde ATRA 45 mg/m² + daunorubicin 60 mg/m² (3 gün) + cytarabin 200 mg/m² (7 gün) devamlı infüzyon veya ATRA 45 mg/m² + idarubicin 12 mg/m² (2.,4.,6.,8. günler) kullanılabilir. Konsolidasyon tedavisinde ATRA'nın dahil edildiği değişik kombine kemoterapi tedavileri uygulanmaktadır.

AML'de uygulanan kemoterapötiklere bağlı nötropeni, trombositopeni, anemi, hepatik disfonksiyon, böbrek disfonksiyonu, bulantı, kusma, ototoksisite, nörotoksisite, ateş, mukozit, hiperürisemi gibi değişik birçok yan etki görülebilmektedir. Nötropeni, hastalarda her türlü infeksiyon riskini arttırmaktadır ve bu durum önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir.

2.2. Febril nötropeni

Nötropenik hastalarda ateş, inflamasyonun tipik belirti ve bulgularının azalmasından dolayı infeksiyonların ilk ve çoğu zamanda tek göstergesidir. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir. Nötropenik hastalarda ateşin, yüksek olasılıkla infeksiyonla ilişkili olması ve erken tedavi verilmediğinde infeksiyonun hızla fetal seyretmesi nedeniyle, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması standart yaklaşımdır. Empirik antibiyotik tedavisinden önceki dönemlerde %75'lere varan mortalite, geniş spektrumlu antibiyotiklerin empirik kullanılmaya başlanmasından sonra belirgin derecede azalmıştır (50).

2.2.1. Tanımlamalar

2.2.1.1. Ateş Tanımı

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, oral, tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır (50,51,52). Aksiler ölçüm, esas vücut ısısını tam olarak yansıtmadığı için kullanılması artık önerilmemektedir (52). Bununla birlikte yaşlı ya da streoid kullanan hastalarda enfeksiyona rağmen ateş olmayabilir. Bu hastalarda hipotansiyon, hipotermi veya hastanın kliniğinde bozulma enfeksiyonların ilk işaretleri olabilir.

2.2.1.2. Nötropeni Tanımı

Nötropeni genel olarak periferik kandaki mutlak notrofil sayısında azalma olarak bilinir. Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanır (50,51). Nötrofil değerinin $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ise derin nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir (53). Bazı hastalarda ise altta yatan hematolojik maligniteye bağlı olarak nötrofillerde patojenleri öldürme ve fagositozda bozukluk gibi kalitatif eksiklikler saptanabilir. Bu gibi durumlar "fonksiyonel nötropeni" olarak adlandırılır. Bu hastalar normal nötrofil sayısına sahip olsalar da enfeksiyonlar için artmış risk taşımaktadırlar (52).

2.2.2. Febril Nötropenik Hastada Ateş Etyolojisi

Nötropenik hastalarda febril ataklar genel olarak üç başlık altında değerlendirilir (53).

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

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

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

2.2.3. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler

Febril nötropenik atakların yaklaşık %25-30'unda bir infeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir (54). İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi, FEN hastalarının ancak yaklaşık olarak %10-25'inde dökümanite edilebilmektedir (tablo 2.8). FEN hastalarında tanımlanan infeksiyonların yaklaşık %80'inin hastanın kendi endojen florasındaki kolonizasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojenlerin çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriyel kökenlidir. 1970'lerde etkenlerin 2/3'ünü gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*) oluştururken, 2000'li yıllarda gram-pozitif bakterilerin, bakteriyemilerin %62-76'sından sorumlu olduğu önemli bir çalışmada bildirilmiştir (55). Ancak son yıllarda gram-negatif mikroorganizmaların oranları giderek artmaktadır (56).

Gram-pozitif mikroorganizmalara bağlı gelişen infeksiyonların sıklığında artış, hastalarda kalıcı intravasküler kateterlerin artan sıklıkta kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, diyare, empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması, profilaktik antibiyotik kullanılması (kinolanlar), yüksek doz Ara-C içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve ciddi mukozitlerle ilişkilidir (57-60). Yaygın olarak görülen gram-pozitif mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *KNS* ve *Streptococcus spp.* iken *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium acnes*, ve *Rhodococcus species* daha az sıklıkla görülmektedir (60).

FEN hastalarında, 2000'li yıllardan itibaren tekrar artış gözlenen gram-negatif mikroorganizma infeksiyonları için risk faktörleri; 45 yaş üstü olmak, yakın zamanda beta-laktam antibiyotik kullanımı, barsak dekontaminasyonu yapılmaması, üriner semptomların varlığı olarak bildirilmektedir (61). En sık *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *P.*

aeruginosa saptanmaktadır. Ayrıca FEN hastalarında gram-negatif organizmalar, respiratuar, safra, üriner ve deri infeksiyonları gibi kan dolaşımı dışındaki infeksiyonların çoğunda da etken olmaya devam etmektedir (62). Son yıllarda ilaç dirençli gram-negatif bakterilerde artış olduğu da bildirilmektedir (52).

Febril nötropenik hastalarda anaerobik infeksiyonlara, nispeten daha az sıklıkta rastlanır. Kanser hastalarında bildirilen geniş bir seride, atakların ancak %3.4'ünde anaerobik bakteriyemi saptanmıştır (63). FEN'de anaerop mikroorganizmalarla ilişkili infeksiyonlar, sıklıkla polimikrobiyal infeksiyonların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (63-65). Anaerobik infeksiyonlarda en önemli etkenler *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleridir. Ataklarda nekrotizan mukozit, sinüzit, perirektal apse/selülit, intraabdominal apse, pelvik infeksiyon, tiflitis görülebilir. Anaerobik bakteriyemi varlığında tedaviye anaerobiklere etkili antibiyotiklerin de eklenmesi gerekmektedir.

Nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenidir (66). Fungal infeksiyonlara yol açan en önemli iki etken *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.*'dir (67). FEN hastalarında uzun nötropeni süresi, derin nötropeni, uzamış antibiyotik kullanımı ve yüksek kemoterapi siklus sayısı fungal infeksiyon riskini artırmaktadır (68). Nötropenik hastalarda *Candida albicans*'a bağlı dissemine kandidemide hepatosplenik tutulum yaygın olarak görülür. *Aspergillus* lokalize cilt ülserlerinden sinüzit, invaziv pnömoni ve fulminant hastalığa kadar değişen tablolara neden olabilir (69).

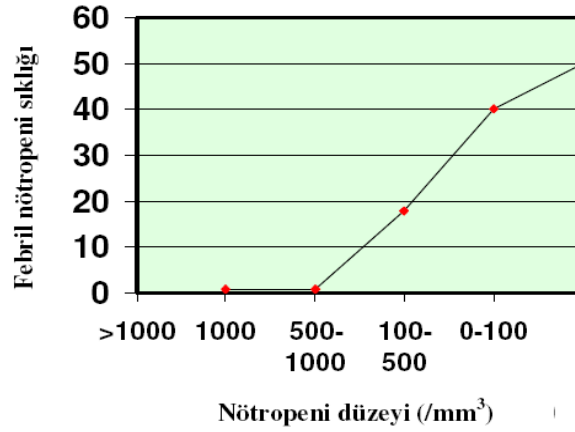
FEN hastalarında görülen en yaygın viral etkenleri herpes virüsleri oluşturur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen infeksiyonlara daha sık rastlanırken, hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV infeksiyonları daha nadir görülmektedir (70).

Tablo 2.8 FEN Hastalarında Dökümante Edilen Başlıca Bakteriler.

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

2.2.4. Risk Faktörleri ve Hastalarda Risk Değerlendirilmesi

AML hastalarında, sitotoksik kemoterapiler ve maligniteye bağlı gelişen kemik iliği tutulumu sonucu ortaya çıkan nötropeniler sonucu gelişen infeksiyonların mortalitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda infeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir. Mutlak nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu derin nötropenilerde mortalite ve morbitite oranları artmaktadır (54,71,72). Grafik 2.1'de nötropeni düzeyi ve FEN sıklığı ilişkisi görülmektedir (73). Uzun süreli nötropenide daha sık ve ağır epizodlar gözlenmektedir. İndüksiyon tedavisi alan AML hastaları, kök hücre nakil alıcıları ve yüksek doz kemoterapi alan kanser hastaları nötropeni ilişkili infeksiyon gelişme riski en yüksek olan grubu oluşturur. Ek olarak da tablo 2.9'da görülen bazı faktörler de infeksiyon gelişiminde rol oynamaktadır (74-78).



Grafik 1. Nötropeni derinliği ve febril nötropeni sıklığı ilişkisi (73).

Tablo 2.9. Nötropenik Hastalarda İnfeksiyona Eğilimi Arttıran Faktörler (74-78).

-
1. Nötrofil sayısında hızlı düşme
 2. Nötropeni süresinin >7-10 gün olması
 3. Remisyonda olmama
 4. Hastaneye yatış gerektiren komorbidite durum
 5. Santral venöz katater kullanımı
 6. Monoklonal antikör kullanımı
-

FEN atakları hastadan hastaya farklı klinik seyir göstermektedir. Son yıllarda üzerinde durulan önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognozun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Bu amaçla geliştirilen klavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmaktadır. Risk belirleme yaklaşımlarından Dr. Klastersky ve arkadaşlarının geliştirdiği MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skora sistemi febril nötropeni hastalarını değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan skora sistemidir (79). Bu skora sistemi mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. MASCC skorunda, hastada febril atak geliştiğinde, düşük-yüksek riskli febril nötropenik hasta tanımı Tablo 2.10'daki kriterlere göre belirlenmektedir. MASCC skora sisteminde maksimum skor 26'dır. Skor \geq 21 olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilir. Skor 21'den düşük olanlar ise "yüksek riskli febril nötropeni" olarak kabul edilmektedir (53,56,79). Düşük riskli febril

nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir (52,53). Febril nötropenik hastalarda MASCC skorlama sistemi dışında IDSA 2002 (tablo 2.11) ve NCCN 2009 kılavuzunda (tablo 2.12) da düşük risk kriterleri tanımlanmaktadır.

Tablo 2.10. Febril Nötropenik Hastalarda MASCC Skorlama Sistemi.

Klinik özellikler	Skor
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı ¹	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
Kronik obstruktif akciğer hastalığı yok	4
Solid tümörlü hasta veya fungal infeksiyon (önceden veya aktif) yok	4
Dehidratasyon yok	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
² Yaş < 60	2

¹ Dört satırdan yalnız birisi seçilecek

² Yaşı 16'dan küçükler için uygulanamaz.

Tablo 2.11. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; IDSA 2002 Kılavuzu.

Mutlak monosit sayısı >100/mm ³
Absolü nötrofil sayısı ≥100 /mm ³
Normal akciğer grafisi
Normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
Nötropeni süresi <10 gün
Kateter infeksiyonu olmaması
Hastalığın remisyonda olması
En yüksek vücut ısısı <39 °C
Nörolojik ve mental değişiklik olmaması
Komorbid hastalığın olmaması
Karın ağrısı olmaması
Kemik iliğinin erken düzelmesi
Birlikte olan hastalıklar-durumlar (şok, hipoksi, pnömoni veya diğer iç organ infeksiyonu, kusma, ishal) olmaması

Tablo 2.12 Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; NCCN 2009 Kılavuzu.

Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;

Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması

Komorbidite yokluğu

Nötropenin 7 günden az olması

Performans durumunun iyi olması

Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması

Veya

MASCC skorunun >21 olması

2.2.5. Klinik

Febril nötropenik hastalarda nötropeniye bağlı olarak inflamatuvar yanıt azaldığı ya da oluşmadığı için bilinen infeksiyon bulguları görülmeyebilir. Pnömoni nötropenik hastada mortaliteye neden olan infeksiyonların çoğundan sorumludur. Hastalarda dinleme bulguları veya radyografide infiltrasyon olmaksızın pnömoni tablosu ortaya çıkabilir. Azalmış inflamatuvar yanıtla ilişkili olarak piyüri olmadan idrar yolu infeksiyonları ve fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir (80). Deri infeksiyonlarında endurasyon, eritem, püstülasyon gibi bulgular görülmeyebilir. Bu bölgelerdeki tek infeksiyon bulgusu ağrı olabilir. Bu hastalarda infeksiyon odağı çoğunlukla saptanamamaktadır. İnfeksiyon kaynağı genel olarak kemoterapiye sekonder mukozal hasar oluşan gastrointestinal sistemdir. Ayrıca kateter varlığı veya sık enjeksiyon nedeni ile deri bütünlüğün bozulması mikroorganizmaların deri yolu ile vücuda girişini kolaylaştırır. Ağız, farinks, özafagus, akciğer, perine, göz, deri ve damar kateteri giriş yerleri çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalarda klinik ipuçlarının az olabilmesi nedeni ile mikrobiyolojik ve radyolojik tüm olanaklar kullanılmalıdır (56). Febril nötropeni mortalitesinin yüksek olması nedeni ile bu hastalarda ayrıntılı anamnez ve günlük fizik muayene büyük önem taşımaktadır.

2.2.6. Laboratuvar

Hemogram, periferik yayma, serum kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler ve transaminazlar, idrar analizi ölçümleri hem destek tedavisi hem de ilaç toksisitesinin izlemi için önemlidir. İnfeksiyon odağı belli ise örnek alınarak gram boyası ile mikroorganizmalar incelenmelidir. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü takipleri ile infeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır (53). Ateşi olan nütropenik hastalardan empirik tedaviye başlamadan, 30 dk ara ile en az iki periferik venden, santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere yine en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır (81,82). İnfeksiyon bulguları varsa idrar, boğaz, varsa yara kültürleri alınmalı ishali olan hastada dışkı mikroskopik incelemesi yapılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Gerekirse bronkoalveolar lavaj da yapılmalıdır. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez, ancak mental durum değişikliklerinde yapılmalıdır. SSS infeksiyonu bulguları varsa BOS'tan direkt bakı ve kültür için örnekler alınmalıdır (67). Solunum yolu örneği olarak balgam genellikle üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan çok anlamlı değildir, bronkoalveolar lavaj, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir (81).

2.2.7. Radyoloji

Solunum sistemi bulgusu olan her hastada mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir (82) ancak nütropenik hastalarda solunum yolu infeksiyonu düşündüren belirti ve bulgular varlığında dahi akciğer grafisinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Akciğer grafisinin normal olduğu hastalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile pnömoni bulguları saptanabilmektedir ve HRCT'nin pnömoninin erken tanısında değerli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (83,84). Tedavinin 5-7. gününde ateşi devam eden olgularda mutlaka HRCT çekilmelidir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda HRCT'de saptanan 'hava-hilal' görünümü, aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur (67). Hepatosplenik kandidiyaz yönünden abdomen ultrasonografi (USG) faydalı olabilir.

2.2.8. Tedavi

Nötropenik hastalarda infeksiyonun ilk ve tek belirtisi çoğu kez ateş olmaktadır. Febril nötropenik hastalarda ateş oluşturabilecek infeksiyöz ve infeksiyon dışı nedenleri birbirinden ayırt etmek her zaman mümkün değildir. FEN hastalarında infeksiyonun seyri oldukça hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bundan dolayı nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde derhal empirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir. Nötropenik hastalar, infeksiyona işaret eden bulguların varlığında, ateş olmasa da empirik olarak tedavi edilmelidir (85,86) Tedavi planlanırken öncelikle hastanın risk grubunu belirlemek gerekir. Yüksek riskli olarak tanımlanan durumlarda (mutlak nötrofil sayısı $\leq 100/\text{mm}^3$, nötropeni süresinin 10 günden uzun sürmesi beklenen durumlar ve sepsis bulguları varlığı) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam ajanla bir aminoglikozidin (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) ikili kombinasyon tedavisi (87,88) önerilmekteyken 2011 IDSA klavuzunda, anti-psödomonal etkili beta laktamlar (sefepim, imipenem-silastatin ve ya meropenem gibi karbapenemler ve ya piperasilin-tazobaktam) ile monoterapi önerilmektedir (52). Düşük riskli hastalarda da (mutlak nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$, nötropeni süresinin 7 günden az sürmesi beklenen durumlar ve başlangıçta sepsis bulgularının olmaması) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) ve ya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanımı önerilirken (53,87) 2011 IDSA klavuzunda monoterapi önerilmektedir (52).

Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Ancak beklenen nötropeni süresi on günden fazla olan ve ek olarak daha önce kinolon profilaksisi alan, ağır mukoziti ve/veya kalıcı kateter tünel infeksiyonu olan, metisilin-rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve/veya *Enterokok spp.* kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir (53,87-90).

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoitik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 7 gün) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha

yüksektir (53). Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte ≥ 4 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nütropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir (52,53).

Empirik antibiyotik tedavisiyle ateşi düşen hastalarda; nütropeni varlığı ve hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, antibakteriyel tedavi 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nütropenisi düzeldiğinde kesilmelidir. Empirik antibakteriyel tedavi ile 4-7 günde ateşi düşmeyen hastalarda empirik antifungal tedavi başlanmalıdır (52,87,88,91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışmaya 2002 ile 2010 tarihleri arasında bu merkezde takip ve tedavisi yapılan 87 erişkin AML hastası alındı. Çalışmada bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

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

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde 38.3°C ve üstü ve ya bir saat süreyle 38.0–38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500–1000/mm³ arasında olup 24–48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi.

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

Bu çalışmayı oluşturan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde; başlangıç empirik tedavide hepatik ve renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonları yapılarak, piperasilin/tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/ 12 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV) ile monoterapi ve ya bunlardan birinin amikasin (1g/ gün IV) ile kombinasyonun verildiği saptandı. Ateşin devam etmesi durumunda 3-5. günlerde tedaviye antifungal eklendiği tespit edildi. Kültür pozitifliği olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etken patojene göre tekrar düzenlendiği belirlendi. Glikopeptid tedavisinin ise hastanın kültür sonuçları, kliniği, kateter infeksiyonu gibi parametrelere göre mevcut empirik tedaviye eklenmiş olduğu saptandı. FEN ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS.15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması ki-kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile test edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 53'ü erkek (%60,9), 34'ü kadın (%39.1) olmak üzere 87 hastada gelişen toplam 236 FEN atağı incelendi. Tüm hastaların yaş ortalaması 52.44 yıl (SD±17.23) (19-81) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 53,41 yıl (SD±18.83) (19-81) iken erkek hastaların yaş ortalaması 51.83 yıl (SD±16.28) (21-78) olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 9.50 ay (SD±9.25) (1-36) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Olguların Demografik Özellikleri.

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	87
Atak sayısı	236
Kadın/Erkek	34/53
Yaş ortalaması	52.44 yıl (SD±17.23)
Ortalama takip süresi	9.5 ay (SD±9.25)

Tablo 4.2 Olguların Cinsiyete Göre Gruplara Dağılımı ve Yaş Ortalamaları.

Cinsiyet	N	Ort yaş	SD±	Min	Max
Erkek	53	51.83	16.28	21	78
Kadın	34	53.41	18.83	19	81

Kadınlarda ortalama atak sayısı 2.97 (SD±0.20), erkeklerde 2.52 (SD±0.20) iken, tüm hastalarda ortalama atak sayısı 2.70 (SD±1.41) olarak bulundu. Cinsiyet ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.15).

236 FEN atağının %30.9'u (73 atak) MTİ, %40.3'ü (95 atak) KTİ ve %28.8'i (68 atak) FUO olarak kategorize edildi.

FEN ataklarının %19.9'unda (47 atak) kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, atakların %80,1'inde (189 atak) ise izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-

pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu tespit edildi. İzole edilen patojenlerin %21.3'ünü (10 atak) *E. coli*, %14.9'unu (7 atak) *KNS*, %10.6'sını (5 atak) *S. aureus*, %8.5'ini (4 atak) *MRSA*, %6.4'ünü (3 atak) *K. pneumonia*, %6.4'ünü (3 atak) *P. aereginosa*, %6.4'ünü (3 atak) *Candida spp*, %6.4'ünü (3 atak) *Enterococcus spp.*, %4.2'sini (2 atak) *Staphilococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Candida albicans*, %2.1'ini (1 atak) *Brusella spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus pneumonia*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Stenotrophomonas maltophilia*, %2.1'ini (1atak) *P. aereginosa+K. pneumonia* ve %2.1'ini (1 atak) de metisilin rezistans *Streptococcus epidermidis*'in oluşturduğu saptandı (Tablo 4.3).

Çalışmamızda 236 FEN atağının %18.2'sinde (43 atak) etken patojen bakteri izole edildi. İzole edilen patojen bakterilerin %55.8'ini (24 atak) gram-pozitif, %44.2'sini (19 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-poziflerden *KNS*, gram-negatif etkenlerden ise *E. coli* izole edildi.

Tablo 4.3 Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenlerinin Dağılımı.

Etken	N	Yüzde
Gram-pozitif mikroorganizmalar		
<i>KNS</i>	7	%14.9
<i>S. aureus</i>	5	%10.6
<i>MRSA</i>	4	%8.5
<i>Enterococcus spp.</i>	3	%6.4
<i>Staphilococcus spp.</i>	2	%4.2
<i>Streptococcus spp.</i>	1	%2.1
<i>S. pneumonia</i>	1	%2.1
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1	%2.1
Toplam	24	% 51.1
Gram-negatif mikroorganizmalar		
<i>E.coli</i>	10	%21.3
<i>K. pneumonia</i>	3	%6.4
<i>P. aeuroginosa</i>	3	%6.4
<i>Brusella spp.</i>	1	%2.1
<i>P. aereginosa+ K. pneumonia</i>	1	%2.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	%2.1
Toplam	19	%40.4
Candida türleri		
<i>C. albicans</i>	1	%2.1
<i>C. spp.</i>	3	%6.4
Toplam	4	%8.5
Genel Toplam	47	%100

İdrar kültüründe %86.0 (203 atak) üreme saptanmazken %14.0 (33 atak) üreme tespit edildi. Üremelerin %78.8'ini (26 atak) *E. coli*, %9.1'ini (3 atak) *K. pneumonia*, %6.1'ini (2 atak) *Enterococcus spp.*, %3.0'ını (1 atak) *P. aeruginosa* ve %3.0'ını (1 atak) *Candida spp.* 'nin oluşturduğu saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.

Etken	N	Yüzde
<i>E. coli</i>	26	%78.8
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	%9.1
<i>Enterococcus spp.</i>	2	%6.1
<i>P. aeruginosa</i>	1	%3.0
<i>Candida spp.</i>	1	%3.0
Toplam	33	%14.0 (%100)

Diğer kültürler değerlendirildiğinde; 4 atakta balgam kültüründe, 2 atakta kateter ucu kültüründe, 1 atakta boğaz kültüründe, 1 atakta da yara kültüründe üreme saptanmıştır. Balgam kültürlerinin 1'inde *K. pneumonia*, 1'inde *S. aureus*, 2'sinde *Candida spp.* üremesi olduğu saptandı. Kateter ucu kültürlerinin 1'inde *Aspergillus spp.* 1'inde *S. aureus* üremesi olduğu saptandı. Boğaz kültürlerinden 1'inde *P. aeruginosa* üremesi olduğu saptandı. Yara kültüründe ise *P. aeruginosa*+*E. coli* üremesi olduğu saptandı. Kan kültüründe üreme saptanan 10 atakta eş zamanlı olarak idrar kültüründe üreme, 3 atakta balgam kültüründe, 1 atakta kateter ucu kültüründe üreme olduğu saptandı. 1 atakta idrar kültürü ve yara kültüründe eş zamanlı üreme olduğu saptandı.

Klinik olarak dökümanite edilen 95 FEN atağında %47.4'ünde (45 atak) pnömoni, %12.6'sında (12 atak) gastrointestinal infeksiyon, %11.6'sında (11 atak) üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE; tonsillit, sinüzit, v.s.), %6.3'ünde (6 atak) perianal infeksiyon, %6.3'ünde (6 atak) üriner sistem infeksiyonu (sistit, uretrit, pyelonefrit, v.s.), %4.2'sinde (4 atak) pnömoni+gastrointestinal infeksiyon, %3.2'sinde (3 atak) cilt infeksiyonları, %3.2'sinde (3 atak) diş absesi, %3.2'sinde (3 atak) pnömoni+üriner sistem infeksiyonu, %1.1'inde (1 atak) septik artrit, %1.1'inde (1 atak) kateter tünel infeksiyonu saptanmıştır. Klinik dökümanite infeksiyonlar ve görülme sıklıkları tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Klinik Tanımlanmış İnfeksiyon Tanıları

Tanı	Sayı	Yüzde
Pnömoni	45	%19.1 (%47.4)
Gastrointestinal infeksiyon	12	%5.1 (%12.6)
ÜSYE	11	%4.7 (%11.6)
Perianal infeksiyon	6	%2.5 (%6.3)
Üriner sistem infeksiyonu	6	%2.5 (%6.3)
Pnömoni+Gastrointestinal infeksiyon	4	%1.7 (%4.2)
Pnömoni+Üriner sistem infeksiyonu	3	%1.3 (%3.2)
Cilt infeksiyonları	3	%1.3 (%3.2)
Diş apsesi	3	%3.3 (%1.1)
Kateter tünel infeksiyonu	1	%0.4 (%1.1)
Septik artrit	1	%0.4 (%1.1)
Toplam	95	%40.3 (%100)

Exitus (Ex) olan 20 hastanın %28.0'inde (7 hasta) MTİ saptanırken, %44.0'ünde (11 hasta) KTİ, %8.0'inde (2 hasta) FUE saptandı. Ex olan hastalarda MTİ ile KTİ görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.64). Ex olan hastalarda KTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.52). Ex olan hastalarda MTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.15) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. İnfeksiyon Kategorisi ve Exitus Arasındaki İlişki

	Atak	%	Exitus N
MTİ	73	30.9	7
KTİ	95	40.3	11
FUE	68	28.8	2
Toplam	236	100	20

Ex olan hastaların kültür sonuçları incelendiğinde %5.0'inde (1 hasta) kan kültüründe *K. pneumonia*, %5.0'inde (1 hasta) kan kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* ve balgam kültüründe *Candida spp.*, %5.0'inde (1 hasta) kan kültüründe *MRSA* ve idrar kültüründe *E. coli*, %5.0'inde (1 hasta) kan kültüründe *Candida spp.*, %5.0'inde (1 hasta) boğaz kültüründe *P. aeruginosa*, 1 %5.0'inde (1 hasta) hem kan hem idrar kültüründe *K. pneumonia*, %5.0'inde (1 hasta) idrar kültüründe *E. coli* ve yara kültüründe *Enterococcus spp.* üremiştir. Ex olan %10.0'unda (2 hasta) FUE saptanmıştır. KTİ saptanan ex vakalarından %25.0'sinde (5 hasta) pnömoni, %10.0'unda (2 hasta) pnömoni+gastroenterit, %15.0'inde (3 hasta) gastroenterit, %5.0'inde (1 hasta) gastroenterit+üriner sistem infeksiyonu saptanmıştır.

Çalışmamızda da tüm ataklarda ortalama nötropeni süresi 13.33 (SD±10.71), MDİ'de 16.69 gün (SD±14.50), KTİ'de 13.09 gün (SD±9.36) ve FÜO'da ise 10.04 gün (SD±5.47) olarak bulundu. MTİ ile KTİ atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.028). MTİ ile FÜO atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001). KTİ ile FÜO atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.67) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 İnfeksiyon Kategorisi ile Nötropeni Süresi Arasındaki İlişki

Ateş etiolojisi	Nötropeni süresi
MTİ	16.60 (SD±14.50)
KTİ	13.09 (SD±9.36)
FÜO	10.04 (SD±5.47)

Çalışmamızda mortalite atak başına %8.5 olarak tespit edildi. Ex olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.60 (SD±18.61) gün iken, ex olmayan hastalarda bu süre 12.56 (SD±9.37) gün bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Hastalarda FEN ataklarında %30.1 (71 atak) indüksiyon tedavisi, %45.3'ü (107 atak) konsolidasyon tedavisi, %16.1'i (38 atak) subkutan Ara-C, %5.1 (12 atak) hidroksiüre+subkutan Ara-C, %2.5'i (6 atak) EMA tedavisi, %0.8 (2 atak) FLAG tedavisi kullanıldığı belirlendi.

Ortalama nötropeni süresi, indüksiyon tedavisi alanlarda 20.46 gün (SD±12.41), konsolidasyon tedavisi alanlarda 8.66 gün (SD±5.95), subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 11.92 gün (SD±11.13), EMA tedavisi alanlarda 21.16 gün (SD±7.16), hidroksiüre+subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 13.00 gün (SD±7.65), FLAG tedavisi alanlarda 22.00 gün (SD±24.04) olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi alanlar ve konsolidasyon tedavisi alanlar arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001).

Exitus olan 20 hastanın %40.0'nin (8 hasta) indüksiyon tedavisi, %25.0'nin (5 hasta) konsolidasyon tedavisi, %20.0'sinin (4 hasta) EMA tedavisi, %5.0'nin (1 hasta) subkutan ARA-C tedavisi, %5.0'nin (1 hasta) FLAG tedavisi, %5.0'nin (1 hasta) hidroksiüre+ subkutan ARA-C tedavisi aldığı saptandı.

Hastalarımızın FEN ataklarının %22.9'unda (54 atak) aminoglikozidlerin kullanıldığı belirlendi. FEN ataklarının %14.8'inde (35 atak) glikopeptidlerin tedaviye

eklendiği tespit edildi. Ayrıca atakların %47.5'inde (112 atak) antibiyotik tedavisine antifungal tedavinin eklendiği saptandı.

FEN nedeni ile ölen 20 hastanın %95'inde (19 hasta) kombine tedavi kullanılırken, monoterapinin sadece %5 (1 hasta) kullanıldığı tesbit edildi. Ex olmayan hastalarda ise monoterapi kullanılma oranı %26.4 (57 atak) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.031). Ex olan hastalarda (%5.0 (1 atak)) glikopeptid kullanım oranı ex olmayanlara göre (%15.7'sinde (34 atak)) istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.32). Ex olan hastaların %40.0'ında (8 atak) aminoglikozid kullanılırken ex olmayan hastalarda gözlenen ataklardan %21.3'ünde (46 atak) aminoglikozid kullanıldığı saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.90). Ex olan hastalarda (%70.0 (14 atak)) antifungal kullanımı ex olmayan hastalara (%45.4 (98 atak)) göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.035).

Monoterapi kullanılan ataklarda ortalama nötropeni süresi (8.36 gün (SD±5.39)) kombine tedavi kullanılan ataklara (14.94 gün (SD±11.50)) göre anlamlı olarak uzun bulundu (p=0.0001). Antifungal kullanılan ataklarda ortalama nötropeni süresi (16.27 gün (SD±10.04)) antifungal kullanılmayan ataklara (10.66 gün (SD±10.63)) göre anlamlı olarak uzun saptandı (p=0.0001). Aminoglikozid kullanılan ataklarda ortalama nötropeni süresi (16.77 gün, (SD±14.84)) aminoglikozid kullanılmayan ataklara (12.30 gün (SD± 8.93)) göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.07). Glikopeptid kullanılan ataklarda ortalama nötropeni süresi (19.71 gün (SD±11.24)) glikopeptid kullanılmayan ataklara (12.21 gün (SD±10.24)) göre anlamlı olarak uzun saptandı (p=0.0001). Antimikrobiyal tedavi ile nötropeni süreleri tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Antimikrobiyal Terapi ile Nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi.

Ataklar	Nötropeni süresi+SD (gün)	p
Monoterapi kullanılan	8.36 (±5.39)	0.0001
Kombine tedavi kullanılan	14.94 (±11.50)	
Antifungal kullanılan	16.27 (±10.04)	0.0001
Antifungal kullanılmayan	10.66 (±10.63)	
Aminoglikozid kullanılan	16.77 (±14.84)	0.07
Aminoglikozid kullanılmayan	12.30 (± 8.93)	
Glikopeptid kullanılan	19.71 (±11.24)	0.0001
Glikopeptid kullanılmayan	12.21 (±10.24)	

5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında hastalığın kendisine ya da uygulanan kemoterapilere bağı gelişen nütropeni nedeni ile infeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. Ancak nütropenik olgularda azalmış inflamatur yanıt nedeniyle infeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda infeksiyonun ilk ve hemen hemen tek göstergesi ateştir. FEN olgularında mortalitenin en önemli nedenini infeksiyonlar oluşturur. Bundan dolayı nütropenik hastalarda ateş varlığında empirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojen mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriler ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, infeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80, solid tümörlü hastalarda ise %50 olduğunu düşündürmektedir (87,88). FEN sürecinin iyi yönetilmesinde her merkezin kendi empirik antibiyotik politikalarını belirlemesi önemlidir. Empirik antibiyotik politikalarının belirlenmesinde, her merkezin sıklıkla izole ettiği kendi patojen mikroorganizmalarını bilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemesi önemli olabilir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri merkezimizde takip edilen AML hastalarımızdaki FEN ataklarında izole edilen patojen mikroorganizmaları ve bunların sıklığını belirlemektir. İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi febril nütropenik atakların yaklaşık %25'inde dökümanite edilebilmektedir (92-94). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda febril nütropenik ataklarda bakteriyemi oranları %9.0-45.9 arasında bildirilmektedir (92-94). Çalışmamızda febril nütropenik ataklarda bakteriyemi oranımız %18.2 olarak, literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu bulundu.

Febril nötropenik ataklarda 1970'li yıllarda gram-negatifler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyon sıklıkları giderek artmaktadır (50,95). EORTC-IATG çalışmalarında 1973-1985 yılları arasında Gram negatif mikroorganizmalar ağırlıkta iken 1986-2000 yıllarında Gram pozitif mikroorganizmalarda artış saptanmıştır. Ancak bu grubun son çalışmasında tekrar Gram negatif mikroorganizmalar lehine bir artış saptanmıştır (96). Febril nötropenik ataklarda izole edilen gram-pozitif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların sıklığının artışından; hastalarda kalıcı intravasküler kateterlerin artan sıklıkta kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, diyare, empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması, profilaktik antibiyotik kullanılması (kinolonlar), yüksek doz Ara-C içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve ciddi mukozitler gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (57-60,97). Bununla birlikte 2000'li yıllardan sonra gram-negatif organizmaların oranlarının tekrar giderek arttığı gözlenmektedir (54,98). Çalışmamızda izole edilen patojen bakterilerinin % 55.8'ini gram-pozitif bakteriler %44.2'sini ise gram-negatif bakterilerin oluşturduğu gözlemlendi. Ülkemizde son yıllar içerisinde bildirilen bazı çalışmalarda oldukça benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda Dikici ve arkadaşları gram-pozitif ve gram-negatif patojen sıklığını %56.3 ve %43.7, Özay ve arkadaşları ise %58.8 ve 43.2 olarak bildirmişlerdir (99,100). Buna karşın Savaş ve arkadaşları 2005 yılında bildirdikleri çalışmalarında gram-pozitif bakterileri %75.9, bulurken, gram-negatifleri ise %17.2 olarak çok daha düşük oranda saptamışlardır (94). Başka bir çalışmada ise Celkan ve arkadaşları FEN hastalarında %62.0 gram-pozitif, %34.0 gram-negatif bakteri saptadıklarını bildirmişlerdir (101). Bununla birlikte bu çalışmada kan kültürlerinin %16.0'sında mikroorganizma üretebilmişlerdi (101). Sonuçlarımız ile benzer olarak Velasco ve arkadaşları 2004 yılında bildirdikleri çalışmalarında gram-negatifleri %56.0, gram-pozitifleri ise %32.0 oranında saptamışlardır (102). Her ne kadar bizim çalışmamızda ve yukarıdaki çalışmalarda gram-pozitif bakteriler daha sık izole edilmiş olsa da, gram-negatif bakterilerin önde olduğu çalışmalarda bildirilmektedir. Bu çalışmalardan Demirarslan ve arkadaşları 2005'de yaptıkları çalışmada FEN ataklarının %74.2'sinde gram-negatif, %25.8'inde ise gram-pozitif bakterileri izole ettiklerini bildirmişlerdir (103). FEN ataklarında gram-negatif bakterilerin önde olduğu başka bir çalışma Butt ve arkadaşları tarafından 2004 yılında bildirildi (104). Bu çalışmada 158 febril nötropenik hastada gram-negatif bakteriler %57.0, gram-pozitifler ise %43.0 olarak

rapor edilmiştir. Bunların dışında son zamanlarda bildirilen bazı çalışmalarda benzer şekilde gram-negatif bakteri oranlarının daha fazla olduğundan söz edilmektedir (103-107). Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine *KNS*, *S. viridans*, *S. aureus*, *enterokok* türleri neden olmaktadır. Geri kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (53). Çalışmamızda da gram-pozitif bakteriyemilerde izole edilen patojenlerin oranları literatür bilgisi ile oldukça benzer bulundu. Febril nütropenik hastalarda gram-negatif bakteri infeksiyonlarının en önemli etkenlerini *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (53). Bununla birlikte *E. coli* suşlarının nütropenik hastalarda yakın zamanlarda bildirilen bazı çalışmalarda tüm etken patojenler arasında ve gram negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (106,108). Çalışmamızda her ne kadar toplamda gram-pozitifler, gram-negatif bakterilerden daha sık izole edilmiş olsa da, tüm bakteriler arasında *E. coli* %21.3 oran ile en sık izole edilen patojen mikroorganizma olarak bulundu.

Febril nütropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinden önceki dönemlerde mortalite oranları %75'lerde iken, günümüzde FEN ataklarında tanı ve tedavi olanaklarının artması ve standart yaklaşım biçimleri geliştirmesi ile mortalite % 5-10'a kadar indirilmiştir (109). Bizim febril nütropenik hastalarımızda mortalite oranımız literatür ile uyumlu olarak %8.5 bulundu. Exitus olan hastalarda ortalama nütropeni süresi 21.6 gün iken ex olmayan hastalarda bu süre 12.7 gün bulunmuştur. Uzamış nütropenik süre beklenildiği gibi sekonder infeksiyon ve bununla ilişkili mortalite riskini artırmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda febril nütropenik hastalarda infeksiyona bağlı ateş nedenleri incelendiğinde MTİ %14-47.0, KTİ %7-27.0 ve FÜO'lar %34-57.0 sıklığında bulunmuştur (110-114). Ülkemizde yapılan benzer çalışmada ise MTİ %34.0, KTİ %14.0 olarak bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızda ise MTİ %30.9, KTİ %40.3, FÜO ise %28.8 olup, KTİ diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek saptandı. KTİ'nin sıklığının daha yüksek olmasının nedenini açıklayamadık. Çalışmamızda ortalama nütropeni süresi MTİ gelişen hastalarda 16.7 gün, KTİ'de 13,2 gün, FÜO'da ise 10.0 gün olarak bulunmuştur. MTİ ile KTİ ve MTİ ile FÜO atakları arasında nütropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hastalarımızda uzamış ateş ve uzun süreli derin nütropenin MTİ ve KDİ'lere daha sık eşlik ettiği saptandı. Hematolojik malignitesi olan hastaların febril nütropenik ataklar sırasında mortalitesinden büyük oranda gram-negatif bakteriler özellikle de *P. aeruginosa* sorumludur (116,117). Çalışmamızda 1 atakta *P. aeruginosa*'ya bağlı mortalite gözlenmiştir. Akut lösemi hastalarında invaziv aspergillozis ve invaziv kandidiyazis tanısı, nonspesifik klinik prezentasyon, kültürlerin yanlış ekimi, enfekte

dokulardan örnekleme yapılamaması, görüntüleme yöntemlerinin gecikmesi ya da nonspesifik olması nedeni ile atlanabilmektedir (86,118,119). Geç tanı konması ve antifungal tedavinin gecikmesi morbidite ve ciddi mortalite ile ilişkilidir (86,118,119). *Candida* ve *aspergillus* gibi fungal infeksiyonlar nötropeninin uzadığı daha ileri dönemlerde daha sık gözlenir. Nucci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mortalitenin %55 nedeni olarak fungal infeksiyonları bildirmişlerdir (119). Empirik antifungal tedavi, antibiyoterapi ile ateşi düşmeyen ve invaziv fungal infeksiyon düşünülen hastalarda standart yaklaşımdır (52). Ancak son dönemlerde erken invaziv fungal infeksiyon tanısı ve antifungal tedaviye ihtiyaç gösteren hastaların belirlenmesi için kültürden bağımsız, hızlı, spesifik yöntemler kullanılması gerektiği düşünülmektedir. *Aspergillus* antijenlerinin tespiti için galactomannan ya da *Candida* antijenleri ve/veya antikollarının tespiti için mannan ve/veya antimannan kullanılması çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve değişken sonuçlar elde edilmiştir. 1,3-b-d-Glucan bakılmasının %95'e varan oranlarda sensitivite ve spesivite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (120). Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda 2 atakta radyolojik olarak fungal infeksiyon varlığı gösterilirken, 1 atakta da balgam kültüründen *Candida spp.* izole edilmiştir. Empirik olarak atakların %47.5'inde (112 atak) antifungal başlanmış olup hiçbir hastada galaktomannan, mannan, antimannan ve ya 1,3-b-d-Glucan bakılamamıştır.

Nötropenik hastalarda, ishal ve/veya karın ağrısı sık görülen semptomlar olup, infeksiyöz ve non-infeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlanmasında önem taşımaktadır (121-124). Nötropenik hastalarda abdominal infeksiyonlar sadece mukozayı tutan basit mukozitten %20-80 ölümle sonuçlanan nötropenik enterokolite veya diğer adı ile tiflitise kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Bizim çalışmamızda %5.1 atakta ishal saptanmıştır.

Son yıllarda *Candida* türlerine bağlı gelişen nozokomiyal mantar infeksiyonlarının sıklığında belirgin bir artış saptanmıştır (125,126). Diğer yandan, etken profilinde de değişiklik olmuş, kandidemi olguları içinde *non-albicans Candida*'ların oranı gittikçe artmıştır (127,128). *Non-albicans Candida*'lar diğer *Candida* türleri arasında 1990 yılı öncesinde %10-40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35-63'e ulaşmıştır (127). Bu artışın flukanazolun profilaktik kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (128). Hematolojik maligniteli hastalarda antifungal profilaksi, santral venöz kateter varlığı, nötropeni ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemi riskini arttıran faktörlerdir (129). Çalışmamızda 4 atakta kan kültüründe *Candida* üremesi olduğu saptanmış olup,

atakların 1'inde *Candida albicans*, 3'ünde ise *Candida spp.* saptandı. Ayrıca 2 atakta balgam kültüründe ve 1 atakta idrar kültüründe *Candida spp.* üremesi olduğu saptandı.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyona bağlı erken mortalitenin önlenmesi için geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisinin öneminin anlaşıldığı 1970'li yılların sonlarından itibaren bir beta-laktam antibiyotikle birlikte bir aminoglikozid türevinin kullanılması standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Yakın zamanlara kadar altın standart olarak uygulanan bu tedavinin yaygın kullanımındaki temel nedenler arasında, kombinasyonun *P.aeruginosa* başta olmak üzere diğer gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik etki göstermesi ve kombinasyon antibiyotik kullanımı ile tedavi sırasında direnç gelişiminin engellenebileceği yer almaktaydı (87,88). Ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada ve bu çalışmaların birlikte değerlendirildiği metaanalizlerin sonuçlarına göre monoterapinin en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu (52), öte yandan kombinasyon tedavisinin içerdiği aminoglikozid komponenti nedeniyle önemli boyutta nefrotoksisiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Yayımlanan metaanalizlerden elde edilen sonuçlara göre *P. aeruginosa* dahil tüm gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar monoterapi ile etkin bir biçimde tedavi edilebilmekte, tedavi sırasında dirençli bakterilerle süperenfeksiyon gelişmesi konusunda da monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır (52, 130).

Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML ve kök hücre nakil alıcısı hastalardır (87). Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. AML hastaları, diğer kanser hastalarına göre hem indüksiyon tedavilerini daha çok almaları hem de kök hücre nakillerine bağlı olarak yüksek riskli febril nötropenik atakların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Gerek yukarıdaki çalışmalarda gerekse diğer çalışmalarda bildirilen febril nötropenik atakların çoğu farklı kanser tiplerinin dahil edildiği heterojen hasta grupları içerisinde incelenmiştir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri de sadece AML hastalarının dahil edildiği homojen bir popülasyonda FEN ataklarını değerlendirmektir. AML hastalarımızda FEN ataklarından elde ettiğimiz sonuçlar, literatürde bildirilen farklı kanser türlerinin dahil edildiği febril nötropenik atakların sonuçları ile benzer olarak bulundu.

6. SONUÇ

Kliniğimizde takip edilen AML hastalarında kemoterapi sonrası gelişen FEN atakları retrospektif olarak değerlendirildiğinde bakteriyemi etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Sonuç olarak, her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, febril nütropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

7. ÖZET

Kemoterapiye bağlı febril ntropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle ntrpenik hastalarda ateşin, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanılması standart yaklaşımdır. Çalışmamıza 2002-2010 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde akut myeloid lösemi tanısı (AML) ile tedavi ve takip edilen 87 hasta alındı. Çalışmamızda bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı; infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

FEN ataklarının %30.9'u mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), %40.3' klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve %28.8'i de nedeni açıklanamayan ateş (FUO) kategorisinde değerlendirildi. Hasta başına ortalama FEN atak sayısı 2.7 bulundu. FEN ataklarının %19.9'unda kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, %80,1'inde izole edilemedi. Kan kltrlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'n gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu tespit edildi. Çalışmamızda 236 FEN atağının %18.2'sinde etken patojen bakteri izole edildi. İzole edilen patojen bakterilerin %55.8'ini gram-pozitif, %44.2'sini gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitif etkenlerden koagülaz-negatif *Stafilokok (KNS)*, gram-negatiflerden ise *E. coli* izole edildi. Klinik olarak tanımlanmış en sık infeksiyon nedeni olarak pnömoniler bulundu. Tüm FEN ataklarında ortalama ntropeni süresi 13.3 gün iken, bu süre MTİ'de 16.7 gün, KTİ'de 13.1 gün ve FUO'da ise 10.0 gün olarak saptandı. FEN ataklarında mortalite oranımız %8.5 olarak tespit edildi. Mortalite oranları MTİ'da %9.6, KTİ'de %11.6 ve FUO'da %2.9 olarak bulundu. FEN ataklarında, exitus olan hastaların ortalama ntropeni süresi 21.6 gün, exitus olmayanlarda ise 12.6 gün olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Ayrıca exitus olan hastalarımızda kombine tedavilerin ve antifungallerin exitus olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla kullanıldığı saptandı.

Sonuç olarak, her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

8. ABSTRACT

The most important cause of mortality in febrile neutropenic episodes (FNEs) which mature after chemotherapy is infections. Therefore fever in neutropenic patients must be accepted as an infection until the contrary is proved and broad-spectrum empiric antibiotherapy must be started immediately as a standard approach. Our study includes 87 patients who have been treated because of acute myeloid leukemia in İnönü University Turgut Özal Medicine Center Adult Hematology Clinic between 2002 and 2010. The infection categories, isolated pathogen microorganisms, mortality ratios and antibiotherapy regimens in 236 febril neutropenic episodes which mature after chemotherapy have been examined retrospectively in our study.

In FNEs, fever was evaluated in %30.9 microbiologic defined infection (MDI), %40.3 clinical defined infection (CDI) and %28.8 fever of unknown origin (FUO) categories. The mean patient episode number was estimated as 2.7. In FNEs, %19.9 efficient pathogen microorganism was isolated from blood cultures and %80.1 was not isolated. %51.1 of pathogens which isolated from blood cultures were gram-positive bacteria, %40.4 were gram-negative bacteria and %8.5 were fungus. In our study we isolated %18.2 efficient pathogen bacterium in 236 FNEs. %55.8 of isolated bacteria were gram-positive bacteria and %44.2 were gram-negative bacteria. The predominant isolated gram-positive bacteria was *KNS*, gram-negative bacteria was *E. coli*. Pneumonia was the most clinical infection seen in CDI. The mean neutropenia duration was 13.3 days in all episodes, 16.7 days in MDI, 13.1 days in CDI and 10.0 days in FUO.

The mortality was %8.5 in FNEs. Mortality ratios were %9.6 in MDI, %11.6 in CDI and %2.9 in FUO. The mean neutropenia duration in exitus patients were 21.6 days and 12.6 days in living patients. This difference was statistically significant. Furthermore, combined antibacterial treatments and antifungal treatments were used in exitus patients significantly more than living patients.

In conclusion, it can supply useful additive for a beter febrile neutropenia management process if the medical centers follow their infection agents closely and modify their empiric antibiotic treatment policies.

9. KAYNAKLAR

1. Yamamoto, JF., Goodman, MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379.
2. Aquino, VM. Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2002; 32: 50–58.
3. Forman, D., Stockton, D., Moller, H., et al. Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Ann Oncol* 2003; 14: 648–654.
4. Deschler, B., Lubbert, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–2107.
5. Ries, LAG EM., Kosary, CL., Hankey, BF., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.
6. Schwartz, CL., Cohen, HJ. Preleukemic syndromes and other syndromes predisposing to leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 853–871.
7. Taylor, GM., Birch, JM. The hereditary basis of human leukemia. In: Henderson, ES., Lister, TA., Greaves, MF., eds. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 210–245. P.1877.
8. Fong, CT., Brodeur, GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28: 55–76.
9. Sandler, DP., Ross, JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; 24: 3–16.
10. Linet, MS., Devesa, SS. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. In: Henderson, ES., Lister, TA., Greaves, MF., eds. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 131–151.
11. Estey, E., Thall, P., Beran, M., et al. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 2969–77.
12. Mufti, GJ., Flandrin, G., Schaefer, HE., et al. An atlas of malignant haematology, cytology, histology and cytogenetics. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
13. Argyle, JC., Benjamin, DR., Lampkin, B., et al. Acute nonlymphocytic leukemias of childhood: Inter-observer variability and problems in the use of the FAB classification. *Cancer* 1989; 63: 295–301.

14. Brunning, RD., Vardiman, J., Matutes, E. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe, E., Haris, N., Stein, H., Vardiman, J., eds. 2001: 75–107. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Pres.
15. Vardiman, JW., Haris, NL., Brunning, RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–302.
16. Vardiman, JW., Thiele, J., Arber, DA., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937.
17. Meyers, CA., Albitar, M., Estey, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788.
18. Baer, MR., Barcos, M., Farrell, H., et al. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis: Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer* 1989; 63: 2192–200.
19. Castagnola, C., Nozza, A., Corso, A., Bernasconi, C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica* 1997; 82: 577.
20. Cassileth, PA., Sylvester, LS., Bennett, JM., et al. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 495–8.
21. Peterson, BA., Brunning, RD., Bloomfield, CD., et al. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia: A prospective study of adults in remission. *Am J Med* 1987; 83: 464–70.
22. Cohen, PR., Talpaz, M., Kurzrock, R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1887–97.
23. Wiernik, PH. 2001: 275–305. Extramedullary manifestations of adult leukemia. Am Cancer Society atlas of clinical oncology adult leukemias. London: BC Decker.
24. Yanada, M., Matsushita, T., Suzuki, M., et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol* 2006; 77: 282–7.

25. Nagendra, S., Meyerson, H., Skallerud, G., Rosenthal, N. Leukemias resembling acute promyelocytic leukemia, microgranular variant. *Am J Clin Pathol.* 2002 Apr; 117(4):651-7.
26. Lichtman, MA., Rowe, JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982; 60: 279–83.
27. Baer, MR. Management of unusual presentations of acute leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1993; 7: 275–92.
28. Döhner, H., Estey, EH., Amadori, S., Appelbaum, FR., Büchner, T., Burnett, AK., et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010 Jan 21; 115(3): 453-74.
29. Vardiman, JW., Thiele, J., Arber, DA., et al. The 2008 revision of the WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937-51.
30. Grimwade, D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001; 14(3): 497-529.
31. Mro'zek, K., Heerema, NA., Bloomfield, CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004; 18(2): 115-136.
32. Grimwade, D., Hills, RK., Moorman, AV., et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; 116: 354.
33. Nucifora, G., Rowley, JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 1.
34. Nucifora, G., Birn, DJ., Erickson, P., et al. Detection of DNA rearrangements in the AML1 and ETO loci and of an AML1/ETO fusion mRNA in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Blood* 1993; 81: 883.
35. Chang, VT., Aviv, H., Howard, LM., Padberg, F. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature. *Am J Hematol* 2003; 72: 20.
36. Swerdlow, SH., Campo, E., Harris, NL., et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, (Eds), IARC Press, Lyon 2008.

37. Berger, R., Bernheim, A., Sigaux, F., et al. Acute monocytic leukemia chromosome studies. *Leuk Res* 1982; 6: 17.
38. The Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia: A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. Chicago, Illinois, USA, September 2-7, 1982. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 71: 249.
39. Godley, LA., LeBeau, MM. Cytogenetics and molecular abnormalities. In: Williams Hematology, 8th ed, Kaushansky, K, Lichtman, MA, Beutler, E, et al. (Eds), McGraw-Hill, Burr Ridge, IL 2010.
40. Breems, DA., Van Putten, WL., De Greef, GE., et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4791.
41. Soenen, V., Preudhomme, C., Roumier, C., et al. 17p Deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. *Blood* 1998; 91: 1008.
42. Olopade, OI., Thangavelu, M., Larson, RA., et al. Clinical, morphologic, and cytogenetic characteristics of 26 patients with acute erythroblastic leukemia. *Blood* 1992; 80: 2873.
43. O'Regan, S., Carson, S., Chesney, RW., et al. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood* 1977; 49: 345-53.
44. Bene, MC., Castoldi, G., Knapp, W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10): 1783-6.
45. Jennings, CD., Foon, KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863-92.
46. Robertson, MJ., Ritz, J. Prognostic significance of the surface antigens expressed by leukemic cells. *Leuk Lymphoma* 1994; 13(suppl 1): 15-22.
47. Paietta, E., Andersen, J., Gallagher, R., et al. The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG study. *Leukemia* 1994; 8: 1108-12.
48. Fernandez, HF., Sun, Z., Yao, X., et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1249.
49. Estey, E., Döhner, H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368(9550): 1894-1907.

- 50.** Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., Bow, EJ., Brown, AE., Calandra, T., et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 734: 730-51.
- 51.** Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
- 52.** Freifeld, A., Bow, E., Sepkowitz, K., Boeckh, M., Ito, J., Mullen, C., Raad, I., Rolston, K., Young, J., Wingard, J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011; 56-93.
- 53.** Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1): 5-28
- 54.** Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323.
- 55.** 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.
- 56.** Bolaman, Z. Febril nötropeni 2011. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. Bildiri kitabı. Sayfa 40-46, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya.
- 57.** Azap, A. Antibakteriyel direnç ve Epidemiyoloji: Son Bir Yılda Ne Oldu?. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 şubat 2008, Ankara.
- 58.** Cordonnier, C., Buzyn, A., Leverger, G., et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 149–58.
- 59.** Maschmeyer, G., Haas, A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Mar; 31(3): 193-7.
- 60.** Sipsas, NV., Bodey, GP., Kontoyiannis, DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103: 1103.
- 61.** Cordonnier, C., Herbrecht, R., Buzyn, A. Risk factors for gram negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90: 1102-09.

62. Viscoli, C., Varnier, O., Machetti, M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: 240.
63. Coullioud, D., Van der Auwera, P., Viot, M., Lasset, C. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). *Support Care Cancer* 1993; 1: 34.
64. Mathur, P., Chaudhry, R., Kumar, L., et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267.
65. Brown, EA., Talbot, GH., Provencher, M., Cassileth, P. Anaerobic bacteremia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 65.
66. Akova, M., Çalık, BN. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2008; 641-50.
67. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *The Am J Med* 1989; 86: 668-72.
68. Sugar, AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host. Review of the literature and guidelines for use. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2258.
69. Segal, BH., Almyroudis, NG., Battiwalla, M., et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402.
70. Şenol, E. Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. 4. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara.
71. Klustersky, J. Therapy of infections in cancer patients. 1995: 1-44. In: Klustersky, J., Schimpff, SC., Senn, HJ. (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Inc.
72. Armstrong, D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9:S763.
73. Bodey, GP., Buckley, M., Sahte, YS., Freireich, EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.

74. Talcott, JA., Siegel, RD., Finberg, R., Goldman, L.. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316.
75. Schimpff, SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80: 13.
76. Morrison, VA. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2005; 2: 88.
77. Mermel, LA., Farr, BM., Sherertz, RJ., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249.
78. Marty, FM., Lee, SJ., Fahey, MM., et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 2003; 102: 2768.
79. Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, EB., et al. The multi national association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–51.
80. Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., Bow, EJ., Brown, AE., Calandra, T., et al. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002; 734: 730-751.
81. Bile, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 87-9.
82. Mulinde, J., Joshi, M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(supp D): 51-5.
83. Heussel, CP., Kauczor, HU., Heussel, GE., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 796-805.
84. Heussel, CP., Kauczor, HU., Heussel, G., et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients. Use of thin section CT. *Am J Roentgerol* 1997; 169: 1347-53.
85. Pizzo, PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
86. Akova, M. (moderator). Kanserli nütropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995; 26: 31-6.

87. Şenol, E. Kanser hastalarında infeksiyon. *ANKEM Derg* 2010; 24(2): 102-6.
88. Viscoli, C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 65- 80.
89. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Gimema infection program. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-6.
90. Menichetti, F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000; 12: 34-9.
91. Pizzo, PA., Robichaud, KJ., Gill, FA., Witebsky, FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72(1): 101-11.
92. Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730-5
93. Schimpff, SC., Young, VM., Greene, WH., et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707.
94. Savaş, L., Yıldırım, T., Onlen, Y., et al. Febril ve afebril nütropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2006; 19(1): 32-5.
95. Viscoli, C., Castagnola, E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377- 82.
96. Mülazımoğlu, L. Son Bir Yılda Febril Nütropenide Neler Oldu? Bakteriyel Epidemiyoloji. 7. Febril Nütropeni Simpozyumu, Ankara 23-26 Şubat 2006, 19-21.
97. Viscoli, C., Varnier, O., Machetti, M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 240-5.
98. Ortega, M., Rovira, M., Almela, M., et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hemapoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005; 84: 40-7.
99. Dikici, N., Ural, O. Febril nütropenik olgularda bakteriyemi. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 11-6.
100. Akan, ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nütropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. *Turk J Haematol* 2003; 20: 227-31.

- 101.** Celkan, T., Diren, Ş., Özyılmaz, İ. ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4-9.
- 102.** Velasco, E., Byington, R., Martins, CS., Schirmer, M., Dias, LC., Goncalves, VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.
- 103.** Demiraslan H, YıldızO, Kaynar L, ve ark.. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri Erciyes Týp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(5):376-380.
- 104.** Butt, T., Afzal, RK., Ahmad, RN., et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
- 105.** Sebnem Y, Oren H, Demirciogly F, et al. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:195–204.
- 106.** Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *CID* 2007; 45: 1296–304.
- 107.** Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Clin Epidem Study* 2007; 6: 421–7.
- 108.** Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., et al. A multicentre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(6): 455-64.
- 109.** Young, SD., Feld, R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11(4): 401-9.
- 110.** De Pauw, BE., Deresinski, SC., Feld, R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-44.
- 111.** Cometta, A., Zinner, S., Bock, R., et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.

- 112.** 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.
- 113.** Cornely, OA., Wicke, T., Seifert, H., et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with in febrile neutropenia. *Int J Hematol.* 2004; 79(1): 74-8.
- 114.** Bow, EJ., Rotstein, C., Noskin, GA., et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-59.
- 115.** Gençer, S., Özer, S., Salepçi, T. ve ark. Febril nötropenik olgularımızın infeksiyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilmesi. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Subat 2005, Program ve Özet Kitabı s.151.
- 116.** Pea, F., Viale, P., Damiani, D., Pavan, F., Cristini, F., Fanin, R., Furlanut, M. Ceftazidime in Acute Myeloid Leukemia Patients with Febrile Neutropenia: Helpfulness of Continuous Intravenous Infusion in Maximizing Pharmacodynamic Exposure. *Antimicrob. Agents Chemoter* 2005; 48 (8): 3550–3.
- 117.** Cherif, H., Kronvall, G., Bjorkholm, M., Kalin, M. Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol. J.* 2003; 4: 420–6.
- 118.** Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31.
- 119.** Nucci M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24:575-9.
- 120.** Senn L, Robinson J O, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et.al. 1,3-b-d-Glucan Antigenemia for Early Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients with Acute Leukemia. *CID* 2008; 46: 879-85.

- 121.** Gomez, L., Martino, R., Rolston, KV. Neutropenic Enterocolitis: Spectrum of the Disease and comparison of Definite and Possible Cases. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 695-9.
- 122.** Gorschlüter, M., Marklein, G., Höfling, K., Clarenbach, R., Baumgartner, S., Hahn, C., Ziske, C., Mey, U., Heler, R., Eis-Hubinger, AM., Sauerbruch, T., Schmidt-Wolf, HGI., Glasmacher, A. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *British Journal of Haematology* 2002; 117, 351-8.
- 123.** Gorschlüter, M., Glasmacher, A., Hahn, C., Leutner, C., Marklein, G., Remig, J., Schmidt-Wolf, IG., Sauerbruch, T. Severe abdominal infections in neutropenic patients. *Cancer Investigation* 2001; 19(7): 669-677.
- 124.** Mower WJ, Hawkins JA, Nelson EW. Neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia. *Archives of Surgery* 1986; 121: 571-4.
- 125.** Marchetti, O., Bile, J., Fluckiger, U., et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
- 126.** Viscoli, C., et al. 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: 1071-9.
- 127.** Krcmery, V., Barnes, AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-60
- 128.** Viudes, A., et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-74.
- 129.** Pagano, L., Antinori, A., Ammassari, A., et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999; 63: 77-85.
- 130.** Akova, M. Febril Nötropenin Empirik Tedavisinde Monoterapi Yeterli Kapsama Sağlar mı? 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. 23-26 Şubat 2006; Ankara, 17-8.