



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SOLİD TÜMÖRLÜ KANSER HASTALARINDA ENFEKSİYONLARIN
EPİDEMİYOLOJİSİ, ANTİBİYOTİK DİRENCİ, TEDAVİSİ VE SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail KORKMAZ

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SOLID TÜMÖRLÜ KANSER HASTALARINDA ENFEKSİYONLARIN
EPİDEMİYOLOJİSİ, ANTİBİYOTİK DİRENCİ, TEDAVİSİ VE
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail KORKMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU başta olmak üzere, tezimin planlanması ve hazırlanmasında destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN'a, emekli öğretim üyelerimizden Sayın Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Dilara İNAN ve Sayın Prof. Dr. Özge TURHAN'a,

Çalışmaya dahil edilen hastaları birlikte takip ettiğimiz Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde katkıda bulunan Dr. Duygu ÇANAKÇI'a,

Son olarak beni özveriyle yetiştiren, her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili aileme

içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa:</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanserlerin Sınıflandırılması ve Patogenezi	4
2.1.1. Kanserlerin Sınıflandırılması	4
2.1.2. Kanserlerin Patogenezi	5
2.2. Solid Organ Tümörleri	8
2.2.1. Meme	8
2.2.2. Prostat	11
2.2.3. Akciğer	12
2.2.5. Kolorektal	14
2.2.6. Melanom	16
2.2.7. Mesane	17
2.2.8. Böbrek	19
2.2.9. Mide	20
2.2.10. Tiroid	21
2.2.11. Santral Sinir Sistemi (SSS)	22
2.2.12. Uterus	24
2.2.13. Over ve Fallop Tüplerinin Karsinomu	24
2.3. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Epidemiyolojisi	25
2.4. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Risk Faktörleri	28
2.4.1. Nötropeni	29
2.4.2. Mukozit, Mikrobiyota Değişiklikleri ve Anatomik Bariyerlerin Bozulması	30

2.4.3. Cihazlar	30
2.4.4. Cerrahi Girişimler	32
2.4.5. Genetik Faktörler	33
2.4.6. Obstrüksiyon	34
2.4.7. Çeşitli Faktörler	34
2.5. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri	35
2.5.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar	36
2.5.2. Mantar Enfeksiyonları	38
2.5.3. Viral Enfeksiyonlar	40
2.5.4. Diğer Patojenler	41
2.6. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Odakları	41
2.6.1. Kan Dolaşımı	42
2.6.2. Ağız ve Farinks	43
2.6.3. Deri ve Yumuşak Dokular	44
2.6.4. İntravasküler Erişim Cihazları	45
2.6.5. Solunum Sistemi	46
2.6.6. Gastrointestinal Sistem ve İntra-abdominal Organlar	47
2.6.8. Hepato-Biliyer Sistem	48
2.6.8. Üriner Sistem	48
2.6.9. Diğer Yerler	49
2.7. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Antimikrobiyal Direnç	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1 Araştırma Örnekleme	53
3.2 Verilerin Toplanması	53
3.3 Tanımlar	54
3.4 İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	56
4.1 Hastaların Özellikleri	56
4.2 Risk Faktörleri	57
4.3 Enfeksiyon Odakları	59
4.4 Mikrobiyolojik Özellikler	61
4.5 Tedavi ve Sonuçlar	67

5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	74
7.ÖZET	76
8.ABSTRACT	78
9.KAYNAKLAR	80



SİMGELER ve KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CMV	Sitomegalovirüs
DNA	Deoksiribonükleik asit
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GİS	Gastrointestinal sistem
GLUT	Glucose transporter
GSBL	Genişmiş spektrumlu beta-laktamaz
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HHV-6	İnsan herpesvirüsü-6
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KNS	Kogülaz negatif stafilokok
KRK	Kolorektal kanser
MDR	Multidrug-resistant
MDRGNB	Multidrug-resistant gram negatif basil
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PEG	Perkütan endoskopik gastrotomi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PSA	Prostan spesifik antijen
RCC	Renal hücreli karsinom
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

SSS	Santral sinir sistemi
SVK	Santral venöz katater
TGF	Transforming growth factor
TSH	Tiroit stimulan hormon
USG	Ultrasonografi
VRE	Vankomisin resistant enterokok
VZV	Varicellazoster virüsü



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1 Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler.	28
Tablo 2.1 Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç yüzdesi (2016 Türk Halk Sağlığı)	51
Tablo 2.2 Gram pozitif bakterilerde antibiyotik direnç yüzdesi (2016 Türk Halk Sağlığı)	51
Tablo 4.1 Yaş ve cinsiyet dağılımı	56
Tablo 4.2 Kanser tipleri dağılımı	57
Tablo 4.3 Cinsiyete göre kanser tipleri	57
Tablo 4.4 Risk faktörleri	59
Tablo 4.5 Enfeksiyon odakları	60
Tablo 4.6 Kan dolaşımı enfeksiyonuna eşlik eden enfeksiyon odakları	60
Tablo 4.7 Enfeksiyon etkenleri	63
Tablo 4.8 <i>E.coli</i> antibiyotik direnci	65
Tablo 4.9 <i>K.pneumoniae</i> antibiyotik duyarlılık sonuçları	65
Tablo 4.10 <i>P.aeruginosa</i> antibiyotik duyarlılık sonuçları	66
Tablo 4.11 <i>A.baumannii</i> antibiyotik duyarlılık sonuçları	66
Tablo 4.12 <i>E.fecalis</i> antibiyotik duyarlılık sonuçları	66
Tablo 4.13 <i>E.faecium</i> antibiyotik duyarlılık sonuçları	66
Tablo 4.14 Etkenin MDR gram negatif bakteri olmasına göre ampirik tedavi uygunluğu	67
Tablo 4.15 Mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi	68

Tablo 4.16 Mortalite ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

69



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında en sık görülen komplikasyonlardır. Altta yatan malignite ve tedavi için kullanılan çeşitli modalitelerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (1). Kanser hastaları genellikle ilerleyen katabolik bir durum, yetersiz beslenme, ciltte ve mukozal yüzeylerde ülser edici lezyonlar, obstruksiyon, invazif prosedürler, kalıcı cihazlar ve kemoterapi, radyasyon ve / veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immün baskılanma nedeniyle enfeksiyon geliştirmeye yatkındırlar (2). Sağkalımdaki büyük gelişmelere rağmen, enfeksiyonlar kanser hastalarında halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (3).

Çoklu ilaç direncinin gelişimi, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu problem, özellikle ağır sepsis ve kötü sonuç riski yüksek olan kanserli immün sistemi baskılanmış hastalar arasında özel bir endişe kaynağıdır (4). Solid tümörlü kanser hastalarında sıklıkla görülen uzun süreli veya çoklu antibiyotik maruziyeti dirençli organizmaların seçimine yol açar (1).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda ve hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında enfeksiyonlar iyi çalışılmış olmasına rağmen, nütropenik olmayan solid tümörlü hastalarda enfeksiyonlara ilişkin veriler azdır (5).

Bu çalışmada solid tümörlü kanser tanılı yatışı sırasında antibiyotik tedavisi almış ve kültürde etken saptanmış hastalarda enfeksiyonlar için risk faktörleri, enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, antibiyotik tedavisi ve sonuçları incelenerek bu hastalarda enfeksiyonlara ilişkin literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

Vücudun herhangi bir yerinde kontrolsüz hücre çoğalması aracılığıyla gerçekleşen, genetik bir hastalıktan köken alan ve somatik hücre genomunda biriken moleküler değişiklikler sonucu oluşan hastalık grubuna kanser denir (6). Hücre büyümesi, çoğalması ve ölümü normal şartlarda belli bir program içerisinde gerçekleşir. Kanser patogenezinde bu aşamaların bir veya birkaçında bozukluk vardır.

Dünya genelinde önemli bir ölüm sebebi olan kanserler, ciddi bir mortalite, morbidite ve maliyet yükü sebebidir. 2018 yılında dünya genelinde 18,1 milyon yeni kanser vakası meydana gelmiş ve kansere bağlı gerçekleşen ölüm sayısı 9,5 milyon olmuştur. 2012 yılında tanı alan yeni kanser vakalarının %57'si gibi büyük bir oranı Orta Amerika ile Afrika ve Asya'nın bir bölümünü içeren daha az gelişmiş bölgelerde meydana gelmiştir. Ayrıca bu bölgelerde %65 oranında kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. 2040 yılında yıllık 29,5 milyon yeni kanser tanısı konulacağı tahmin edilmektedir ve kansere bağlı 16.4 milyon ölüm beklenmektedir (7).

Görülme sıklığı çoktan aza göre kanserler şu şekilde sıralanırlar; meme, akciğer ve bronş, prostat, kolon ve rektum, cilt melanomu, mesane, non-Hodgkin lenfoma, böbrek ve böbrek pelvisi, endometriyum, lösemi, pankreas, tiroid ve karaciğer şeklindedir. 2011-2015 vakalarına göre kanser insidansı yılda 100.000'de 439.2, kanser mortalitesi ise yılda 100.000'de 163.5 şeklindedir. Kansere bağlı mortalite kadınlarda erkeklerden daha düşüktür (139.6'e karşı 100.000'de 196.8). Cinsiyete, ırk/etnisiteye göre kıyaslandığında kanser mortalitesi en çok Afro-Amerikan erkeklerde (100.000'de 239.9) ve en düşük Asya/Pasifik Adalı kadınlarda (100.000'de 88.3) görülür. 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini olarak 15.5 milyon kanser hastası mevcuttu. 2017 yılında, 0-19 yaş grubunda tahminen 15.270 kişiye yeni kanser tanısı konuldu ve bu hastalardan 1.790'ı kanser sebebiyle hayatını kaybetti. Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser tedavisi için

2018 yılında 150,8 milyar dolar harcandığı ve gelecek yıllarda bu miktarın artacağı tahmin edilmektedir (7).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ulusal veriler ışığında kanser epidemiyolojisi çalışmaları düzenlemektedir. 2017 yılındaki istatistiklere göre erkeklerde en çok görülen 10 kanserin yaşa göre standart hızları sırayla (100.000 kişide) 56,7 trakea/bronş/akciğer, 35,7 prostat, 25,1 kolorektal, 20,1 mesane, 14,3 mide, 7,1 non-Hodgkin lenfoma, 6,4 tiroid, 5,9 pankreas, 5,7 larinks şeklindedir. Aynı çalışmada kadınlarda sıralama şu şekilde idi; 47 meme, 22,6 tiroid, 14,7 kolorektal, 11,1 trakea/bronş/akciğer, 10,7 uterus korpusu, 6,4 mide, 6,3 over, 4,8 non-Hodking lenfoma, 4,3 uterus serviksi 4,2 beyin/sinir sistemi. Ülkemizde 2017 yılı yaşa göre standardize kanser hızı 100.000’de toplamda 223,1, erkeklerde 249,2 kadınlarda ise 187,0 şeklindedir. Ülkemizde aynı yıl toplam 180.288 kişiye yeni kanser tanısı konulmuştur. Ülkemizde kanser insidansı, dünya insidansına göre biraz yüksetir. Gelişmiş ülkelere (Avrupa, ABD) göre ise ülkemizde kanser insidansı daha düşüktür. En sık görülen kanser türleri ise dünyadaki ile benzerdir (8).

Kanser hastalarında enfeksiyon görülmesi sık yaşanan bir durum olup mortalite ve morbidite açısından önemli bir faktördür. Yeni geliştirilen kanser tedavileri ve gelişen destek tedaviler ile kanser mortalitesi ve morbitidesi azaltılmaya çalışılmakla birlikte bu hastalarda enfeksiyonlar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıca enfeksiyonlar kemoterapi tedavisinin gecikmesine veya dozunun azaltılmasına ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır (9).

Solid tümörleri olan hastalar, enfeksiyon yatkınlık oluşturan bazı faktörlere sahiptirler. Bu faktörler arasında tümörün büyümesi, yetersiz beslenme, anatomik engellerin bozulması ve çeşitli tedavilerin yan etkileri sayılabilir (10).

Uygulanan tedaviler ve bazen kanserin kendisi bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olduğu için bu hastalarda enfeksiyonlar hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir. Hızlı tanı ve uygun tedavi için enfeksiyon sıklığı, enfeksiyon için risk faktörleri, enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal direnç verileri klinisyene yol gösterici olmaktadır.

2.1. Kanserlerin Sınıflandırılması ve Patogenezi

2.1.1. Kanserlerin Sınıflandırılması

Çeşitli kanser sınıflandırma yöntemleri olmakla birlikte en sık kullanılan sınıflandırma kanserin ortaya çıktığı doku tipine (histolojik tip) göre yapılındır. İkinci bir sık kullanılan sınıflandırma ise kanserin ortaya çıktığı birincil bölgeye göre yapılındır. Hekimler daha çok ilk sınıflandırmayı kullanırlar.

Histolojik Tipe Dayalı Kanser Sınıflandırması:

Histolojik açıdan kanserler altı ana kategoride gruplandırılırlar; karsinom, sarkom, miyelom, lösemi, lenfoma ve mikst tipler (11).

Karsinom: epitelyal kökenli, vücudun iç veya dış zarının malign neoplazmasına karşılık gelir. Tüm kanser vakalarının % 80-90'ı karsinomdur. Karsinomlar iki ana alt türe ayrılırlar; i) bir bezde veya organda gelişen adenokarsinom ve ii) skuamöz epitelyumdan kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom. Adenokarsinomlar daha çok mukus membranlarında görülürler ve oluştukları yumuşak dokuya genellikle kolayca yayılırlar. Skuamöz hücreli karsinomlar vücudun birçok bölgesinde meydana gelebilir. Çoğu karsinom sekresyon yapabilen bezleri veya organları etkiler.

Sarkom: kıkırdak, kemik, kas, tendon ve yağ gibi destekleyici ve bağ dokularından (mezenkimal) kaynaklanan kanserlerdir. Sarkomlar çoğunlukla büyüdükleri dokuya benzerler. Kaynaklandığı hücre ve doku tipine göre sarkomların çok sayıda alt tipi bulunur. Örnek olarak şunlar sayılabilir; osteosarkom veya osteojenik sarkom, kondrosarkom, anjiyosarkom veya hemanjiyoendotelyoma, miksosarkom, rabdomiyosarkom, mezotelyal sarkom veya mezotelyoma, fibrosarkom, liposarkom, leiomyosarkom, glioma veya astrositom, mezenkimal veya karışık mezodermal tümör.

Miyelom: kemik iliği plazma hücrelerinden kaynaklanırlar. Miyelomlarda başlangıçta hiçbir belirti görülmeyebilirken, ilerlemeleri durumunda kanamalar, sık enfeksiyonlar, kemik ağrısı ve anemi görülebilir.

Lösemi: kan hücrelerinin üretildiği kemik iliğinden köken alan kanserlerdir. Kan kanserleri olarak da adlandırılırlar. Olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimiyle bağlantılıdır. Buradaki olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri normal düzeyde iyi performans gösteremediklerinden bu hastalarda sıklıkla enfeksiyon görülür. Lösemiler kırmızı kan hücrelerini de etkileyebilirler ve anemiye bağlı olarak zayıf kan koagülasyonu ve yorgunluğa neden olabilirler. Lösemi örnekleri; i) miyelojenöz veya granülositik lösemi; ii) lenfatik, lenfositik veya lenfoblastik lösemi; iii) polisitemia vera veya eritem.

Lenfoma: lenfatik sistem bezlerinde, düğümlerinde veya organ ağında (özellikle dalak, bademcikler ve timus) meydana gelen kanserlerdir. Mide veya beyin gibi organlarda da lenfoma oluşabilir, bunlara ektranodal lenfomalar adı verilir. Lenfomalar iki ana grupta incelenirler, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma.

Karışık tipler: bir veya daha fazla bileşeni bulunan kanserlerdir. Örneğin; teratokarsinom, karsinosarkom, adenoskuamöz karsinom, karışık mezodermal tümör.

Ortaya Çıktığı Birincil Bölgeye Göre Kanser Sınıflandırması:

Kanserin birincil bölgesine göre yapılan bir sınıflandırma olup histolojik tip hakkında bilgi vermez. Örneğin bir hastaya sizde akciğer kanseri var denildiğinde kanserin yeri hakkında bilgilendirme yapılmış ancak kanserin tipi hakkında herhangi bir bilgi verilmemiş olur. Kanser tedavisinde histolojik tip önemli bir bileşen olduğundan bu sınıflandırma hekimler tarafından pek kullanılmaz. Birincil yerlerine göre sık görülen bazı kanserler şu şekildedir; cilt, akciğer, meme, prostat, rahim, kolon ve rektum (12).

2.1.2. Kanserlerin Patogenezi

Bazı değişiklikler sonucu normal hücreler tümör ve nihayetinde malignite haline gelirler. Aynı zamanda herhangi bir tümör kitlesinde malign hücreler dışında aynı anda normal hücreler de yer alır. Bu sebeple herhangi bir hastada kanser yapısı ve biyolojisi incelendiğinde sadece malign hücreler değil, çevre analizi de

yapılmalıdır. Normal bir hücre bazı değişiklikler sonucu büyüme ve çoğalma avantajları elde ederek kanser hücresi haline gelir. Bu avantajlar çeşitli aşamalarda elde edilebilir (13,14).

A) Çoğaltıcı Sinyalin Sürdürülmesi:

Homeostaz organ bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Homeostaz normal hücrelerde büyüme, malign hücrelerde ise kontrolsüz çoğalma sağlarlar. Bu kontrolsüz çoğalma çeşitli şekillerde gerçekleşebilir; tümörler büyüme faktörleri üretebilir, ii) tümör çevresindeki normal dokuyu uyararak bu normal dokulardan kendisi için büyüme faktörleri sağlayabilir, iii) tümörler büyüme reseptörlerinin yapısında bazı değişiklikler yaparak büyüme faktörlerine aşırı duyarlı hale gelebilir, iv) tümörler bazı mutasyonlar sonucu büyüme faktörlerinden bağımsız hale gelebilir.

B) Büyümeyi Baskılayan Mekanizmalardan Kaçınılması:

Hücre çoğalmasının bir denge içerisinde olması gerekir. Bu sebeple hücrelerde, büyük kısmı tümör baskılayıcı gen aktivasyonu ile gerçekleşmek üzere, çoğalmayı olumsuz olarak etkileyen bazı mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar normal hücrenin anormal çoğalmasını durdururlar. Bu genlerdeki mutasyonlar ve ürünlerde oluşan fonksiyon kayıpları sonucu tümör hücreleri inhibitör mekanizmalardan kaçır ve sonuç olarak kontrolsüz bir şekilde çoğalırlar. Bu ürünlerin fonksiyonları iç içe geçmiş durumda olduğundan, tek bir üründeki fonksiyon kaybı tümör gelişimini sıklıkla uyarmaz. Baskılayıcı gen anormallikleri; RB proteini, WT1, APC, CDKN20, BRCA-1, BRCA-2 olarak sayılabilir. Hücre çoğalması sırasında anormal bir durum varsa (DNA anormallikleri gibi) bu aşamada hücre çoğalmasını durduran p53 proteini bir hücre döngüsü kontrol proteinidir. P53'teki bir değişiklik hücre çoğalmasının durmamasına sebep olarak kanser gelişimine sebep olur. NF2 geni ürünü olan Merlin, E-kaderinler yoluyla temas inhibisyonu yapar. Bir bölgede istenen hücre yoğunluğu sağlandığı zaman normal hücreler temas inhibisyonu ile çoğalmayı durdururlar. Bu ürün bozulduğu zaman temas inhibisyonu kaybı gerçekleşir ve sonuç olarak da anormal hücre çoğalması görülür. Temas inhibisyonuna LKB1 epitelyal polarite proteini de

katkıda bulunur. Tümör büyümesinin bir inhibitörü olarak işlev gören TGF- β , ileri malignitelerde işlev değişikliği sonucu kanser agresifliğine katkıda bulunur (15).

C) Hücre Ölümüne Direnilmesi:

i) Hasarlı hücrelerde gerçekleşen programlanmış hücre ölümüne apoptoz denir. Fonksiyon kaybı gerçekleşmiş ve normal bir şekilde yaşlanmış hücrelerin ortadan kaldırılmasını, çoğalmamasını sağlar. Bunun sonucunda, onarılamaz DNA hasarı veya yanlış, eksik veya gereksiz DNA transkripsiyonunun neden olduğu anormal DNA'ya sahip hücreler ortadan kaldırılır. Bu programlanmış hücre ölümü sistemi kanser hücrelerinde bozulmuştur ve bu sebeple hasarlı hücreler ölüm sisteminden kaçarak ve hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin sayısında artışa sebep olarak kanser gelişimine katkıda bulunurlar. ii) Hücre içi organellerin lizozomlar yardımıyla parçalanmasını sağlayan otofaji, hücrenin normal bir işlevidir. Kanser hücrelerinde otofaji, besin maddelerini geri dönüştürmek ve kendisine zarar veren ajanlardan kaçınmak için kullanılır. Kanserde sitokinler kullanılarak inflamatuvar bir proneoplastik ortam, anjiyogenez ve büyüme uyarılabilir (16,17).

D) Çoğaltıcı Ölümsüzlüğün Sağlanması:

Kromozomların uçlarında bulunan telomerler normal hücrelere, yaşlanmadan veya apoptozdan önce sınırlı sayıda bölünme yeteneği verir. Kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesi korunarak ve telomerler uzatılarak nihayetinde kontrolsüz bir çoğalma sağlanır (18).

E) Anjiyogenezin Uyarılması:

Hücre büyümesinin esasları arasında hücre için gerekli besinlerin sağlanması ve oluşan atık maddelerin hücreden uzaklaştırılması yer alır. Bunların sağlanması için kan damarları gereklidir. Kanserlerin gelişmesinde yeni kan damarı oluşumu önemlidir. Bunun sonucunda kontrolsüz çoğalma gerçekleşir.

F) İnvazyon Ve Metastaz Aktivasyonu:

Normal hücrelerde temas inhibisyonu varken kanser hücrelerinde hem temas inhibisyonu bozulmuş hem de lokal invazyon ve uzak bölgelere metastaz yapma yeteneği kazanılmıştır. E-cadherin bir hücre yüzey adezyon molekülüdür ve

doku bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Kanser hücrelerinde E-cadherin düşük seviyelerde eksprese edilirken, hücre göçünde rol oynayan N-cadherin yüksek seviyelerde eksprese edilir. Bu iki faktör, invazyon ve uzak metastaz oluşumuna katkıda bulunur. Kanser hücresinin invazyon ve metastaz yapma potansiyeli, neoplastik hücreler ve stroma arasındaki çapraz iletişime bağlıdır (19).

G) Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması:

Metabolizma normal hücrelerde daha çok aerobik glikolize bağlıyken, kanser hücrelerinde daha az ATP üretilen anaerobik glikolize bağlıdır. Aynı ATP düzeyinin kazanılması için de daha fazla glikoz harcanır. Bu da sıklıkla GLUT1 gibi glikoz taşıyıcılarının up-regülasyonu ile sağlanır. Burada gerçekleşen glikolitik ara işlemler, kanser hücreleri tarafından tümör büyümesi ve çoğalmasında kullanılan nükleosidlerin ve aminoasitlerin üretimini sağlar.

H) İmmün Hasardan Kaçınma:

Dolaşında bulunan immün hücreler, potansiyel olarak kanserli hücreleri yok ederler. Kanser hücreleri, immün sistem bileşenlerini devre dışı bırakarak hayatta kalırlar ve kontrolsüz olarak çoğalırlar.

2.2. Solid Organ Tümörleri

Hematopoietik ve lenfoid dokulardan köken alan tümörler için hematolojik maligniteler terimi kullanılır. Bunlar klinikte lösemi, lenfoma veya miyelom olarak görünürler. Bu tümörlerin dışında yer alan mide, akciğer, melanom, kolorektal, meme, prostat, mesane, böbrek, santral sinir sistemi, endokrin, uterus, over ve fallop tüpleri tümörlerine non-hematolojik tümörler, diğer adıyla solid organ tümörleri denir. Solid organ tümörlerini alt başlıklarda inceleyelim.

2.2.1. Meme

ABD’de kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tahmini olarak 2018 yılında 268.670 yeni invaziv meme karsinomu ve 63.960 yeni in situ karsinomu tanısı ile birlikte 41.400 ölümden sorumludur. Yaşla birlikte meme kanseri insidansı

artmaktadır. ABD’de ömür boyu meme kanseri görülme riski 8’de 1 olup, 40 yaşındaki 203 kadından 1’ine, 60 yaşındaki 28 kadından 1’ine meme kanseri teşhisi konulur (20,21). Meme kanseri sıklığı ve mortalitesi ülkemizde de artmaktadır. Halk sağlığı çalışması olarak tarama programlarının herkese ulaşması ve toplumda farkındalığın arttırılması gereklidir. Meme kanseri ülkemizde 100.000’de 41.6 oran ile kadınlarda görülen kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır (22).

Meme kanseri gelişimi risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü, yumurtalık hormonu maruziyeti, diyet ve alkol tüketimi yer alır. ATM, BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CHEK2, PALB2 ve diğer genlerdeki mutasyonlar meme kanseri görülme riskini arttırmaktadır. Afro-Amerikanlarda meme kanseri tanısı daha ileri yaşlarda konur ve hayatta kalma ve tedavi sonuçları diğer hastalara göre daha kötüdür. HER2, nükleer östrojen ve progesteron reseptörlerinin aşırı ekspresyonu, BRCA1, BRCA2 ve HRR genlerindeki kalıtsal mutasyonlar meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır.

Mamografi taramasının yapılmasına yönelik çeşitli tartışmalar mevcut olmasına rağmen, kılavuzların çoğu 40 yaşından başlanarak tarama yapılması gerektiğini savunmaktadır. Amerikan Kanseri Derneği, 40-44 yaşları arasında tarama yapılmasına başlanılmasını ve 45-55 yaşları arasında bienal tarama yapılmasını tavsiye etmektedir. Amerikan Radyoloji Cemiyeti (ACR) de yıllık mamografi yapılmasını önermektedir. Meme kanseri gelişmesi açısından riski olan kadınlarda mamografi ile birlikte MRG da kullanılabilir. Mamografi taramasında mikro düzeyde kalsifikasyon ve yumuşak doku yoğunluğu görülmesi durumunda biyopsi yapılması endikedir. Ayrıca en yüksek malignite oranına, ilişkili kalsifikasyonu bulunan kitleler sahiptir. Ülkemizde 40 yaşından itibaren Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezinde (KETEM) yıllık mamografi yapılmaktadır. Ayrıca meme semptomları, ele gelen anormalliği bulunan hastalarda, toplu değerlendirme açısından, mamografi, MRG ve USG yapılır ve hepsi birlikte değerlendirilir. Bu görüntülemelerin ardından şüpheli lezyonlar için iğne çekirdekli biyopsi, ince iğne aspirasyon sitolojisi ve eksizyonel biyopsi gibi ileri tanı yöntemleri yapılır (23).

Lobüler karsinom in situ invaziv bir hastalık olmayıp, ele gelmeyen bir lezyondur ancak ileri dönemde invaziv meme kanseri gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Eskiden lobüler karsinom in situ tedavisinde mastektomi yapılmaktaydı. Şuan bu uygulamadan uzaklaşmış olup biyopsi sonrasında takip yapılmaktadır. Büyük bir oranla mamografiyle belirlenen duktal karsinoma in situ'nun bulunduğu yerde lokalizasyonunu koruması muhtemel olduğundan bu hastalarda genellikle meme korunur.

Erken evrede tespit edilen meme kanserinde tüm hastalara çift taraflı mamografi ve gerektiğinde USG ve MRG yapılır. Bu hastalarda genetik profil hızla incelenir. Prognostik faktörler açısından her hasta özenle değerlendirilir. Prognostik faktörler şunlardır; tümör evresi, büyüklüğü ve histolojik tipi, HER2 durumu, aksiller lenf nodu durumu, hormon reseptörü ekspresyonu. Ayrıca sentinel lenf nodu incelemesi de yapılır. Evre I ve II meme kanserinde temel tedavi seçenekleri memeyi korumak (lumpektomi ve devamında radyasyon tedavisi) ve basit mastektomi yapmaktır. Bu evrelerdeki hastaların büyük kısmında meme korunur. Kanser evresine ve histolojik tipe göre sitotoksik ilaçlar, hormonal tedavi ve/veya anti-HER2 ile adjuvan tedavi verilebilir. Her hasta bu tedaviler açısından özenle değerlendirilmelidir. Ameliyat edilemez veya inflamatuvar meme kanseri bulunan hastalarda cerrahi öncesi kemoterapi, ardından cerrahi, radyasyon ve son olarak, ihtiyaç varsa, endokrin tedavi verilir. HER2-pozitifliği bulunan hastalara anti-HER2 tedavisi verilmelidir. Hormon reseptörü pozitif olan hastalara cerrahi öncesi hormonal tedavi verilebilir.

Lokal nüks, büyük oranda sistemik nüksün bir göstergesidir. Memeyi korumaya yönelik tedavi verilmiş bir memede lokal nüks görülebilir. Hastanın genel durumuna göre nüks cerrahi olarak çıkarılabilir ve ihtiyaç olması durumunda radyoterapi ve/veya sistemik tedavi seçenekleri de verilebilir.

Metastaza sahip meme kanserli hastalarda hastalıksız uzun süreli sağkalım az oranda görülmektedir. Bu evredeki hastalar sıklıkla tedavi edilemez ve tedavi büyük oranda hafifletici tedavi ile sınırlıdır. Bu amaçla hastalara lokal, sistemik ve destekleyici tedaviler verilir.

2.2.2. Prostat

Prostat erkeklerde en sık görülen kanserdir. 2016 yılında 180.890 yeni vaka ve bunlara ait 26.120 ölüm görülmüştür. Prostat kanseri görülme oranı yaşla etkilenmekle birlikte, 30-40 yaş arasında %29, 60-70 yaşları arasında ise %64 oranında prostat kanseri görülmektedir (21). Hayat boyu bir erkekte prostat kanseri görülme riski 8'de 1, buna bağlı ölüm gerçekleşme riski 37'de 1 şeklindedir (24). Prostat kanserinin meydana gelmesinde yaş, aile öyküsü, diyet, yaşam tarzı ve ırk/etnisite önemli etmenlerdir. Prostat kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde MYC aktivasyonu, GSTP1 inaktivasyonu, telomer kısalması, TMPRSS2 ve ETS gen füzyonları, PTEN kaybı önemli etmenlerdir. Prostat kanserinin ülkemizdeki insidansı 100.000'de 32.9 olup akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir (25).

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri taramasında kullanılır, fakat hayatı tehdit etmeyen hastalığa fazla miktarda tanı konulmasına neden olmaktadır. İkinci nesil biyobelirteçler, PSA özgüllüğünü arttırmak amacıyla kullanılabilir. Transrektal ve perineal ultrasonun eşlik ettiği çekirdek iğne biyopsisi ve MRG aracılığıyla ilişkili bölgeleri hedefleyen biyopsiler tanıda kullanılabilir. Prostat kanserinin prognostik faktörleri; hastalık evresi, histolojik derece ve serum PSA düzeyidir (26).

Prostat kanserinin birincil tedavi seçenekleri; takip, anatomik radikal prostatektomi, radyasyon ve brakiterapi yer alır. Bu tedavilerin devamında serumda PSA düzeyinde yükselme olması, prostat kanseri varlığını gösterir. Prostat kanserinin lokal tedavisi bazı yan etkilere sebep olur. Bunlar arasında idrar, bağırsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları bulunabilir. Birincil tedavi sonrasında nüks görüldüğünde kurtarma tedavisi, cerrahi sonrası eksternal radyasyon veya eksternal radyasyon sonrası cerrahi, brakiterapi veya kriyocerrahi bulunur. Seçili hastalarda sağkalımı artırmada adjuvan androjen supresyonu kullanılabilir (27).

İleri hastalıkların tedavisinde amacıyla en yaygın kullanılan tedavi luteinize edici hormon salgılatıcı hormon analogları veya antagonistleridir. Bu tedavinin

ardından cinsel istekte azalma, sıcaklık basması, jinekomasti, yağsız kas kütlesi ve kemik yoğunluğunda kayıp ve metabolik sendrom gelişimi gibi yan etkiler meydana gelebilir. Androjenden bağımsız ilerleyici prostat kanserinde taksan kemoterapisi verilmesi sağkalımı arttırmada faydalı olabilir. Androjen supresyonu verilerek daha önce tedavi edilmiş hastalara androjen sinyal yolunu hedefleyen ikinci basamak tedavilerin verilmesi sağkalımı arttırmada faydalıdır. Metastaz yapmış prostat kanserinin ilerlemesi sonucu gelişen iskelet komplikasyonlarını azaltmada denosumab ve bisfosfonatlar faydalıdır (28).

2.2.3. Akciğer

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK):

Kuzey Amerika'da akciğer kanseri vakalarının %80-85 KHDAK olup en sık görülen histolojik tipleri adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur (29). Ülkemizde akciğer kanseri vakalarının %79,2'si KHDAK, %16,6'sı ise küçük hücreli akciğer kanseri olup, trakea/bronş/akciğer kanseri görülme oranı kadınlarda 100.000'de 8.7 iken erkeklerde 52.5 şeklindedir (8). Erkeklerde bariz bir şekilde oran daha yüksektir. Kansere bağlı ölümler arasında KHDAK en önemli sebeplerden biridir. Ayrıca önlenabilir kanser ölümleri arasında önemli bir yere sahiptir, çünkü akciğer kanserine bağlı ölümlerin %80'inde sebep tütün kullanımıdır. Bu sebeple, sigara kullanımı sonucu yüksek riskli olarak belirlenen hastalara yılda bir düşük doz BT incelemesi yapılabilir (30).

Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinin değeri yüksektir. Akciğer, mediasten, karaciğer ve adrenaller için kontrastlı BT taraması, PET taraması, PET mevcut değilse kemik taraması, ileri evre ise beyin MRG incelemesi yapılmalıdır. Bronkoskopi, BT veya USG kılavuzluğunda biyopsi yapılmalıdır. Yüksek evreli hastalarda invaziv biyopsi seçenekleri de tercih edilebilir (31).

Evre I hastalarda cerrahi sıklık tedavi edici bir seçenektir. Bu hastalara kemoterapi uygulanmasının etkinliği belli değildir. Kemoterapi daha çok, evre IB ve tümör boyutu 4 cm veya daha fazla olan hastalarda tercih edilir. Seçili hastalarda stereotaktik vücut radyasyon tedavisi uygulanabilir. Evre II hastalarda cerrahi

sıklıkla tedavi edici bir seçenektir. Performans düzeyi yüksek olan hastalarda cerrahinin ardından kemoterapi uygulanması sağkalımı arttırmaktadır. Seçili hastalarda stereotaktik vücut radyasyon tedavisi uygulanabilir. Seçili hastalarda cerrahinin ardından radyasyon tedavisi yapılması tavsiye edilmektedir.

Performans düzeyi yüksek olan evre IIIA hastalarında, cerrahinin ardından kemoterapi yapılması tavsiye edilmektedir. Seçili hastalarda cerrahinin ardından radyasyon tedavisi yapılması tavsiye edilmektedir. Performansı düzeyi yüksek ve N2 hastalığı olan hastalarda kemoterapi ile birlikte eşzamanlı radyasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Evre IIIB'de eşzamanlı kemoterapi ile birlikte radyasyon tedavisinin verilmesi, sadece radyasyon tedavisi verilmesinden daha üstündür. Performansı düzeyi düşük olan hastalarda, toksisite artışı sebebiyle bu yaklaşımı sınırlanır.

Evre IV hastalarda tedavi kararlarının verilmesinden önce tüm tümörlerde moleküler test ve PD-L1 immünohistokimya incelemesi yapılmalıdır. Birinci basamak tedavide, EGFR, ALK veya ROS mutasyonu veya füzyonu olan hastalarda epidermal büyüme faktörü reseptörü, ALK veya ROS tirozin kinaz inhibitörü ile hedefe yönelik tedavi verilebilir. Tümör hücrelerinin yarısından fazlasında PD-L1 pozitifliği olan hastalarda birinci basamak tedavide pembrolizumab verilir. Platin esaslı çiftli birincil kemoterapi, yaşam kalitesini ve sağkalımı artırmaktadır. Üçlü kemoterapi verilmesinin bir avantajı yoktur. Evre IV hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide, kemoterapi sonrasında ilerleme olması durumunda birkaç ajandan herhangi biri ile daha fazla tedavi verilebilir. Cerrahinin ardından lokal nüks görülmesi durumunda, evreleme yeniden yapılır ve sonrasında kombine kemoterapi ve radyasyon veya stereotaktik radyocerrahi tedavi verilir (32).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):

KHAK, ABD'de akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %15'ini, ülkemizde ise %16,6'sını meydana getirmektedir (8). Histolojik tipleri arasında küçük hücreli karsinom ve kombine küçük hücreli karsinom bulunur. Görüntüleme yöntemlerinden akciğer, mediasten, karaciğer ve adrenallerin kontrastlı BT taraması, PET, beyin MR kullanılır. Kemik tutulumu belirtileri veya şüphesi varlığında kemik taraması veya PET yapılması tavsiye edilmektedir. Biyopsi

yapılacak uygun bir yer bulunmuyorsa, mediastinal lenf nodu incelemesi yapılması gerekli değildir (33).

Sınırlı hastalığın tedavisinde, toraks içi hastalığa yönelik radyasyonla birlikte eşzamanlı etoposid + sisplatin tedavisi verilir. Uygun olan hastalarda tam koruyucu kraniyal ışınlama uygulanabilir. Yaygın hastalığın tedavisinde, etoposid (veya irinotekan) + sisplatin veya karboplatin tedavisi verilir. Üçüncü bir ajan verilmesinin veya mevcut tedavinin dozunun arttırılmasının sonuca katkı sağladığına dair bir kanıt bulunmuyor. Uygun olan hastalarda tam koruyucu kraniyal ışınlama ve konsolidatif radyasyon tedavisi verilebilir (34).

2.2.5. Kolorektal

Ülkelere göre kolorektal kanser (KRK) gelişme riski değişmekle birlikte, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türüdür. Halk sağlığı çalışmaları olarak KRK tarama oranlarının artması ile birlikte ABD’de her iki cinsiyette de KRK insidansı azalmaktadır. KRK taramalarının her iki cinsiyette de 50-75 yaşları arasında yapılması tavsiye edilmektedir. KRK görülme riski artan yaşla artmaktadır ve 50 yaşından büyüklerde görülme sıklığı 50 yaşından küçüklere kıyasla 15 kat daha fazladır. Kalıtsal genetik hastalıklar, diyet çeşidi, mevcut inflamatuvar bağırsak hastalığı KRK gelişme riskini artıran diğer sebeplerdir. Sağkalım üzerinde ırk/etnisite önemli olmakla birlikte, beş yıllık genel sağkalım yaklaşık olarak %65 düzeyindedir. Ölüm oranı kadınlara kıyasla erkeklerde %35-40 daha yüksektir (35,36). 2012 yılındaki dünya geneli kanser verilerine göre KRK kadınlarda tüm kanserlerin %9,2’sini, erkeklerde %10’unu oluşturmaktadır. Ülkemizde de aynı yıl 11.930 yeni vaka, bunlara bağlı 7158 ölüm ile en sık görülen kanserler içerisinde erkeklerde dördüncü ve kadınlarda üçüncü sırada yer almıştır (37). Yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100.000’de erkeklerde 20,5, kadınlarda 13,1 ve genelde 16,6 şeklinde görülmüştür.

Erken dönem KRK hastalarında hiçbir belirti veya semptom görülmeyebilir ancak ileri dönemde bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kanama, anemi, yorgunluk ve kilo kaybı meydana gelebilir. KRK’de akut bir semptom olarak obstrüksiyon gelişebilir. KRK evrelemesinde görüntüleme yöntemleri önemlidir ve

bu amaçla BT, MR, PET ve endorektal ultrasonografi teknikleri kullanılır. Karaciğer metastazı ve tümör çıkarılabilirliğini araştırmada kontrastlı MR görüntüleme tekniği kullanılır. KRK önemli prognostik belirteçleri arasında yüksek histolojik derece, lenfatik invazyon, venöz invazyon, invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve cerrahi rezeksiyon sınırlarının tutulumu yer alır. Bu değerlere kıyasla tümör boyutu KRK’de kritik bir prognostik öneme sahip değildir. Mevcut kalıtsal hastalıklara tanı konabilmesi veya terapötik cevabın tahmin edilmesi amacıyla RAS, BRAF, MSI, PD-L1 moleküler testler yapılır (38).

Elektif kolon rezeksiyonu yapılmış hastalara kaliteli bir iyileşme programı hazırlanmalıdır. Bu amaçla karbonhidrat yüklemesi ve derin ven trombozu profilaksisi yapılmalı ve cerrahi öncesinde tek doz koruyucu antibiyotik uygulanmalıdır. Rezeksiyon cerrahisi, lenf nodlarının mezokolon veya mezorektum kökenine boşaltılmasıyla birlikte anatomik olarak tanımlanmış kolon ve/veya rektum segmentlerinin blok rezeksiyonundan oluşur. Her iki yaklaşımın da yapılabileceği hastalarda açık rezeksiyona kıyasla bazı avantajlara sahip olan laparoskopik rezeksiyon yapılabilir.

Tedavi amacıyla yapılmış cerrahiden beş yıl sonra nüks gerçekleşme oranı %5’ten daha azdır ve gelişse dahi bu nükslerin çoğunlukla sınırlıdır. Gerçekleşen nüks tamamen çıkarılırsa hastaların en az %35’i hala tedavi edilebilir durumdadır. Çoğunlukla asemptomatik olmak üzere, nüksler ilk olarak büyük oranda akciğer ve karaciğerde görülür. Nüks tanısı için BT ve karsinoembriyonik antijenden faydalanılır. Küratif amaçla yapılmış cerrahinin ardından ilk iki yıl süresince 3-6 ayda bir, daha sonra ise beş yıl süresince altı ayda bir karsinoembriyonik antijen testi ve doktor muayenesi aracılığı ile takip yapılır. Ayrıca kolonoskopi ve BT takipleri de yapılır.

Cerrahi işlemi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş olan KRK hastalarının %50-60’ında rezidüel mikrometastaz bulunur. Bu rezidüel lokal hastalığı tedavi etmek için adjuvan tedavi verilir. Adjuvan tedavinin tavsiye edilen süresi 3-6 aydır. Evre III KRK hastalarında daha iyi genel sağkalım elde etmek için kombine 5-florourasil ve oksaliplatinli floropirimidin rejimleri kullanılabilir. Yüksek riskli bulunan evre II KRK hastalarında ayrıca adjuvan 5-florourasil rejimleri de

verilebilir. Standart bir rolü olmayan adjuvan radyasyon tedavisi, T4 lezyonlarının rezeke edilmesinin ardından potansiyel olarak pozitif çevresel rezeksiyon kenarları bıraktığı seçili hastalarda (kemoterapi ile birlikte) düşünülebilir (39,40).

Metastaza sahip KRK hastaları, cerrahi sırasında kemoterapi ile birlikte veya birlikte olmadan küratif rezeksiyon yapılabilir mi incelenmelidir. Saf KRAS ve NRAS vahşi tip KRK tümörüne sahip hastalara, setuksimab veya panitumumab ile birlikte irinotekan veya oksaliplatin içeren infüzyonel 5-florourasil ve folinik asit, kemoterapi verilmesinin genel sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur (41). Bevasizumab, aflibercept ve ramucirumab ile kombine edilmiş irinotekan veya oksaliplatin içeren infüzyonel 5-florourasil ve folinik asit tedavisi, ileri evre KRK hastalarında medyan genel sağkalımı iyileştirmektedir.

2.2.6. Melanom

Hem ülkemizde hem de dünya genelinde melanom insidansı artmaktadır. Yapılan çalışmalara göre ABD’de her yıl yaklaşık olarak 87.110 kişiye yeni invaziv melanom tanısı konmakta ve ABD’de her 28 erkekten 1’ine ve her 44 kadından 1’ine hayatı boyunca melanom tanısı konacağı düşünülmektedir (36,42). Melanom görülme hızı ülkemizde 100.000’de 1.8 olarak bulunmuştur (8). Melanom oluşması ile ultraviyole ışınlar maruziyet, sarı saç ve cilt, güneşte yanma eğilimi ve iyi huylu veya atipik nevüs bulunması arasında yüksek ilişki bulunmuştur (43). Melanom gelişme riskini değerlendirmek için BRAF mutasyonu incelenebilir çünkü melanom hastalarının yaklaşık yarısında BRAF mutasyonu bulunur. Melanomun önemli patolojik özellikleri arasında birincil lezyonda kalınlık (milimetre cinsinden), histolojik ülserasyon varlığı veya yokluğu ve mitotik hız sayılabilir.

Şüpheli olarak değerlendirilen cilt lezyonlarından tam kalınlıkta biyopsi alınmalıdır. Biyopsi tercihen eksizyonel olarak alınmalıdır. Melanomun prognostik faktörleri arasında birincil tümör varlığı, tümörün milimetre cinsinden kalınlığı, pozitif lenf nodlarının sayısı, lenf nodlarının klinik olarak aşikâr olup olmadığı ve uzak hastalığın olup olmadığı sayılabilir. Radyolojik evreleme işlemi nüks gelişme riskine göre yapılmalıdır. İleri inceleme amacıyla, evre III hastalarda BT veya PET-BT yapılabilir.

Lokal melanoma sahip hastalarda birincil tedavi seçeneği cerrahi olup lokal eksizyon geniş bir şekilde yapılmalıdır. Birincil lezyonun kalınlığı değerlendirilerek eksizyon sınırlarına karar verilir. Kalınlığı 1 mm'den fazla olan melanomlar ve yüksek riskli karakterde 1 mm'den daha ince melanomlarda sentinel lenf nodu haritalaması yapılır. Sentinel lenf nodu değerlendirmesi pozitif olan hastalarda, USG görüntülemesini de içerecek şekilde lenf nodu bölgesi için dikkatli bir takip yapılmalıdır. Evre I-II malonom hastalarında metastaz varlığını araştırmak için görüntüleme incelemesi yapılması rutin olarak tavsiye edilmez. Bu amaçla görüntüleme daha çok, yüksek riskli evre IIB veya evre III hastalarda ve metastatik hastalık varlığı konusunda endişe uyandıran semptomlara sahip hastalarda yapılabilir. Yüksek riskli evre III melanom hastalarına cerrahinin ardından PD-1 blokajı veya BRAF/MEK inhibisyonu ile adjuvan tedavi verilebilir.

Metastatik melanoma yönelik tedavi seçenekleri arasında tek başına veya ipilimumab ile kombine halde PD-1 antikorları ve BRAF mutasyonu için yönelik hedefe yönelik tedavi yer alır (44). Yüksek evreli melanom hastalarında tümör dokularında BRAF mutasyonu varlığı değerlendirilmeli ve BRAF mutasyonu pozitif ise BRAF inhibitörleri ile hedefe yönelik tedavi verilmelidir.

2.2.7. Mesane

Mesane kanseri tanısı dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 429.800 kişiye konur ve mesane kanseri nedeniyle her yıl 165.100 ölüm gerçekleşir. ABD’de erkeklerde görülen kanserler arasında en yaygın dördüncü kanserdir ve 2018 yılında 81.190 kişiye mesane kanseri tanısı konulduğu ve bu sebeple 17.240 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (45). Mesane kanserinin ülkemizdeki hızı kadınlarda 100.000’de 2.8, erkeklerde 19.3 olarak bulunmuş olup erkeklerde bariz üstünlük olduğu görülmektedir (8). Mesane kanseri gelişiminde sigara kullanımı ve artan yaş önemli risk faktörleridir (46).

Mesane kanseri taraması için açık bir yöntem bulunmamaktadır. Mesane kanserinde birincil semptom olarak görülen ağrısız brüt hematürisi bulunan hastalar değerlendirilmeli ve açıklanamayan brüt hematürisi olan tüm hastalar mesane kanseri açısından incelenmelidir. Böyle bir tarama yapılabilir ve hastalar erken

evrede tespit edilebilir. Mesane kanserinde altın standart tanı yöntemi sistoskopidir ancak invaziv bir teknik olması ve maliyet açısından etkin olmaması nedeniyle nüfus bazlı taramalarda kullanılmaz. Gereksiz sistoskopi incelemelerini azaltmak amacıyla araştırmacılar ardışık tarama yaklaşımında, özellikle yüksek riskli kişilerde idrar hematüri çubuk testini ve maliyet etkin, performanslı moleküler belirteçleri denemektedirler. Tarama testlerinde genellikle düşük dereceli tümörler saptanmaktadır, dolayısıyla kolaylıkla atlanabilirler (47). Mesane kanseri tanısının temelinde transüretal rezeksiyonlu sistoskopi ve idrar sitolojisi incelemeleri bulunur. Fotodeteksiyonlu gelişmiş sistoskopi, mesane tümörlerinin tanı duyarlılığını arttırmaktadır. Ek ürotelyal tümörlerin ve tıkanıklığın tanısı için üst kanal değerlendirmesi yapılmalıdır.

Transüretal rezeksiyon prosedürü, mesane tümörlerinin birincil tedavisi yöntemidir ve bu tedavi daha sonraki tedavi yaklaşımlarını yönlendiren klinik durumu belirler. İnvaziv olmayan mesane kanseri hastalarında transüretal rezeksiyon tedavisi yeterli olabilir. Buna intravezikal tedavinin ilave edilmesi, kasa invaziv kansere doğru nüks ve ilerleme riskini azaltır. Yüksek dereceli invaziv olmayan hastalığı bulunan hastalarda intravezikal tedavide en etkili ajan Bacillus Calmette-Guérin'dir. Kasa invaziv mesane kanseri hastalarında, üriner diversiyonlu radikal sistektomi tekniği sık kullanılan bir tekniktir. Transüretal rezeksiyon ve bunu takiben yapılan eşzamanlı kemoradyasyon içeren üçlü mesane koruma tedavisi, yaşlı hastalar dâhil olmak üzere ürotelyal kasa invaziv mesane kanseri bulunan hastalarda iyi tolere edilen ve etkili olan bir alternatif tedavidir. Sisplatin bazlı rejimler veya mitomisin C ile 5-florourasil, etkili radyosensitize kemoterapi ajanları arasında bulunur (48).

Agresif lokal tedavi yapılsa da lokal veya uzak nüks, kasa invaziv mesane kanseri hastalarının yaklaşık yarısında meydana gelir. Bu sebeple de sistektomi öncesinde neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi yapılması, sadece sistektomi yapılmasına göre genel sağkalımda artış sağlar (49,50). Neoadjuvan kemoterapi verilmemiş yüksek riskli hastalara adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesi düşünülebilir. Sisplatin bazlı kombine tedavi, ileri mesane kanseri olan hastalarda standart tedavi yöntemidir.

2.2.8. Böbrek

Genetik çeşitlilik, yaşam tarzı ve diyet faktörleri renal hücreli karsinom (RCC) gelişiminde rol oynamaktadır. Bunun bir göstergesi de RCC insidansının dünya genelinde bölgelere göre önemli ölçüde değişmesidir. RCC insidansının en yüksek olduğu yerler Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'dır. Tahminlere göre 2018 yılında ABD'de yeni tanı almış böbrek ve böbrek pelvis tümörü hasta sayısı 65.340 şeklindedir (21). BT, USG ve MRG gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve sahada etkin bir şekilde kullanılmasının RCC insidansındaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde RCC daha fazla görülmektedir ve erkek-kadın oranı yaklaşık olarak 2:1 şeklindedir (21). Böbrek kanserinin ülkemizdeki hızı kadınlarda 100.000'de 3.3, erkeklerde 6.4 olup dünya genelindeki erkek-kadın oranı ile benzerdir (8).

Yetişkinlerde görülen kanser vakalarının %4-5'ini RCC oluşturur. RCC'ye yatkınlığı arttıran sebepler arasında sigara tüketimi, obezite ve kalıtsal sendromlar sayılır (51). RCC'nin alt tipleri arasında klinik görüntüler, genetik anormallikler ve moleküler paternlerde farklılıklar görülmektedir. RCC'nin bir alt tipi olan şeffaf hücreli RCC, tüm sporadik RCC vakalarının yaklaşık olarak %70'ini oluşturarak RCC'nin en yaygın histolojik alt tipidir. Sporadik şeffaf hücreli RCC vakalarının %75'inden daha fazlasında Von Hippel-Lindau tümör süpresör geni genetik ve epigenetik olarak farklılığa uğramıştır (52).

RCC prognozunu etkileyen en önemli durumlar tümörün histolojik alt tipi, derecesi ve evresidir. Eğer yapılması mümkünse, nefronu koruyan ameliyat işlemi altın standart yöntem haline gelmiştir. Rezeksiyon yapıldıktan sonra RCC hastaları takibe alınır ve bu takipler öykü, fizik muayene, periyodik metabolik testler ve cerrahiden 4-6 ay sonra yapılacak olan batin ve göğüs BT taramalarını içerir. Metastaz yapmış şeffaf hücreli RCC vakalarında anti-vasküler endotelial büyüme faktörü hedefli ilaçların kullanımı ilk basamak tedavide standart bir yöntemdir (53).

2.2.9. Mide

2017 yılında ABD’de 28.000 kişiye mide kanseri tanısı konduğu ve bunlardan 10.960’ının öldüğü tahmin edilmiştir (54). Mide kanseri ülkemizde en sık görülen beşinci kanser türüdür ve insidansı kadınlarda 100.000’de 6.8, erkeklerde ise 12.9 şeklinde olup bariz bir erkek üstünlüğü vardır (55). Mide kanseri prognostik faktörleri arasında tümörün boyutu, mide duvarı dışında lenf nodu tutulumu olması ve ekstansiyon varlığı yer alır. Mide kanseri görülme riski H.pylori, çevre ve diyet faktörleri ile artmaktadır. Tespit edilen mide kanserinde evreleme yapılırken biyopsi alınır, USG çekilir ve göğüs, batin ve pelvis BT taramaları yapılır. Başlangıç düzey evrelenmesi tamamlanmış ve cerrahiden yarar görmemiş metastazı bulunan hastaların belirlenmesinde PET ve laparoskopiden yararlanılır.

Gastrik ve Siewert tip III gastroözofageal bileşke tümörleri, eğer rezeke edilebiliyorlarsa, birincil tedavileri cerrahi rezeksiyondur (56). D2 diseksiyonu sonrası, eğer deneyimli bir merkezde güvenle yapılabiliyorsa, uzun süreli takip yapılması uygulanabilir bir seçenektir. Evre T1-2N0 tümörlü hastalarda sadece ameliyat yapılabilir. Cerrahi sırasında kemoterapi uygulanması, yalnızca cerrahi yapılmasına göre sonuç bakımından daha iyidir. Kemoterapi uygulaması bir floropirimidin/platin bileşeninden oluşur ve antrasiklin eklenmesinin yararı marjinaldir. En uygun kemoterapi süresi ve sekansı (cerrahi öncesi veya cerrahi sırasında) tam olarak bilinmiyor. Lokal olarak ilerlemiş bir tümör için ilk ameliyat geçiren, özellikle de D0/D1 lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalarda adjuvan kemoradyasyon uygulaması bir seçenektir (57). Özellikle semptomlar açısından, birincil tümörden hastalığın mide bileşenine palyatif rezeksiyon yapılması endikedir.

Çok ilaçlı kombine kemoterapi rejimi uygulanmasının cevap oranları %30 ila 50 arasındadır ve progresyon gelişmeden 4-6 aylık sağkalım ve 9-12 aylık genel sağkalım ile birlikte. Bir floropirimidin/platin çifti, dünya genelinde standart kombinasyon uygulaması olarak kabul edilmektedir. HER2 pozitifliği olan hastalarda birinci basamak kemoterapiye trastuzumab eklenmesi sonuçları iyileştirmede faydalıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2'ye karşı

bir antikör olan ramucirumab, monoterapi olarak veya paklitaksel kemoterapisi ile birleştirildiğinde ikinci basamakta aktiviteye sahiptir.

2.2.10. Tiroid

ABD’de yılda yaklaşık olarak 33.500 adet kişiye tiroid kanseri tanısı konulmaktadır, diferansiye tiroid kanseri insidansı 100.000’de 14.3, kadın/erkek oranı ise 3:1’den fazla olarak bulunmuştur (58). Diferansiye tiroid kanserinin bazı alt tipleri bulunmaktadır. Bunlardan papiller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %80’ini, foliküler tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %10-20’sini oluşturmaktadır. Nadiren görülen Hürthle hücre kanseri de diferansiye tiroid kanserinin bir alt tipidir. Tiroid kanserinin ülkemizdeki hızı kadınlarda 100.000’de 20.7, erkeklerde ise 5.5 şeklinde olup kadın-erkek oranı bakımından dünya geneli ile benzerdir (8).

Medüller tiroid kanseri, parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tüm tiroid kanseri vakalarının %1-2’sini meydana getirir. nadiren görülmesine rağmen anaplastik tiroid kanseri hızla ölüme sebep olmaktadır. Kadın cinsiyet, radyasyon maruziyeti ve iyot eksikliği, tiroid kanseri gelişimi bakımından risk faktörleridir. Tiroid kanserleri ailesel genetik sendromların bir parçası olarak da meydana gelebilir. Histolojik durumun iyi diferansiye olması durumunda 5 yıllık sağkalım oranı %95’in üzerindedir (59). Hasta yaşı ve invazyon durumu prognozu etkilemektedir. Lenf nodu tutulumu varsa nüks riski artmaktadır. Histolojik durumu kötü diferansiye olan tümörlerde nükste lenf nodu metastazı sık görülür. Anaplastik kanserler son derece agresif seyirlidir ve 5 yıllık sağkalım oranları %5’in altında seyreder. Hastadan hikâye alınırken geçmiş radyasyon maruziyeti, aile öyküsü ve kapsamı genişleyen tümörden kaynaklanan baskı semptomları (disfaji, ses kısıklığı, ağrı veya basınç) araştırılmalıdır. Cerrahi öncesinde yapılacak laboratuvar çalışmaları arasında TSH ve tiroglobulin de yer almalıdır.

Tiroid nodüllerinin incelenmesinde ince iğne aspirasyonu biyopsisi anahtar bir yöntemdir. Bu biyopsinin sonuçlarını sınıflandırmada Bethesda kriterleri kullanılır ve bunun sonucunda nodüldeki kanser riski belirlenir (60). Cerrahi öncesi görüntüleme çalışmaları arasında servikal USG de yer almalıdır. Agresif

varyantların bulunmasından şüphelenildiği zaman cerrahi işlemin planlamasına yardımcı olması için BT yapılır. Tedavi cerrahi ile başlar. Tiroid kanserlerinin büyük kısmı total tiroidektomi ile tedavi edilir. Servikal lenf nodlarına metastaz yapmış hastalarda tedaviye kompartman odaklı boyun diseksiyonu eklenir. Diferansiye tümörlerde adjuvan tedavi olarak radyoaktif iyot (iyot-131) kullanılır. Cerrahiden ve radyoaktif iyot uygulanmasından sonra, mikroskopik hastalığın büyümesini önlemek amacıyla tiroksin supresyonu yapılır. Kötü diferansiye veya anaplastik tümörlerde kemoterapi uygulaması durumu hafifletici etkiye sahiptir. Geleneksel kemoterapi uygulamasının cevap oranları az düzeydedir fakat sorafenib, lenvatinib ve sunitinib gibi daha yeni, hedefe yönelik tedavilerin umut vaat edici sonuçları bulunmaktadır. Tiroid kanserinin nüks sürveyansında, servikal ultrasonografi görüntülenmesine ilave olarak TSH, Tg ve anti-Tg antikörleri ölçülmelidir. Tümörün iyot aviditesine bağlı olarak nüks tedavisinde eksternal ışın radyasyonu, hedefe yönelik tedaviler veya USG kılavuzluğunda lazer ablasyon uygulamaları yapılabilir (61,62).

Tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini meydana getiren medüller tiroid kanseri vakalarının %75'i sporadik, %25'i ailesel hastalıkların bir parçası olarak oluşur (63). Kalsitonin boyama ve/veya yıkama ile ince iğne aspirasyonu yapılarak tanı konur. Cerrahi işlemlerin planlanmasına servikal USG veya BT taramaları yardımcı olur. Cerrahinin ardından nüks ve metastazların araştırılmasında tümör belirteçleri olan kalsitonin ve karsinoembriyonik antijenden faydalanılabilir. Tedavide en azından, total tiroidektomi + merkezi lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Geleneksel kemoterapi uygulaması, metastatik medüller tiroid kanseri tedavisinde fayda sağlamaz.

2.2.11. Santral Sinir Sistemi (SSS)

ABD'de 2018 tahminlerine göre; 78.980 primer beyin tümörü tanısı konulacağı, bu hastaların nerdeyse üçte birinin malign hale geleceği, 0-19 yaşları arasındaki 3.560 kişiye primer SSS tümörleri tanısı konulacağı ve ABD'de beyin tümörü hızının 100.000'de 5.47 olduğu tahmin edilmektedir (64). Beyin/SSS kanserinin ülkemizdeki hızı kadınlarda 100.000'de 4.1, erkeklerde ise 5.2 şeklinde

olup erkeklerde hafif bir yükseklik vardır (8). Beyin tümörü gelişme riskini arttıran sebepler arasında radyasyon maruziyeti, nörofibromatoz tip 1 ve 2, tuberoskleroz, von Hippel-Lindau hastalığı ve Li-Fraumeni sendromu yer almaktadır.

Tüm yaş grupları dikkate alınarak düşünüldüğünde SSS tümörlerinin histolojik alt tiplerine göre çoktan aza doğru görülme oranı şu şekilde sıralanmaktadır; menenjiyomlar (%36.6), hipofiz tümörleri (%15.9), glioblastomlar (%14.9), sinir kılıfı tümörleri (%8.2), diğer astrositomlar (%5.6), ependimomlar (%1.8), oligodendrogliomalar (%1.5) ve medulloblastomları içeren embriyonal tümörler (%1) (65). Çocuklarda glioblastom (DSÖ derece IV astrositoma) ve beyin sapı gliomaları en kötü prognoza sahiptir. En iyi prognoz ise pilositik astrositom vakalarında görülür.

SSS tümörlerinin meydana getirdiği belirtiler ve semptomlar tümörün kitle etkisi, artan kafa içi basınç, ödem ve tümörün çevresindeki beyin dokusunun kayması veya yok edilmesinden kaynaklanır. Bunlara bağlı olarak meydana gelen belirtiler ve semptomlar arasında kişilik ve bilişsel fonksiyon değişiklikleri, baş ağrısı, nöbet, bulantı, kusma ve papilödem yer alır. Bu belirti ve semptomlara ek olarak konuşma anormallikleri, yürüyüş anormallikleri, görsel değişiklikler ve kranial sinir bozuklukları da meydana gelebilir. Tümörün bulunduğu yere göre hemiparezi, inatçı bulantı ve kusma, hidrocefali, ataksi, pupiller ışık reflekslerinin kaybı da meydana gelebilir.

SSS tümörlerinin tanısında en hassas yöntem gadolinyum kontrastlı MR görüntülemesidir (66). Tümör içi kalsifikasyon ve kemik erozyonu araştırmasında BT'den faydalanılır. Nüks ve radyasyon nekrozu veya yalancı progresyon arasında ayrımın sağlanmasında PET ve MR spektroskopisi yöntemleri faydalıdır.

SSS tümörlerinin tedavisinden önce tümörün histolojik tipini belirlemek amacıyla doku tanısı araştırması yapılmalıdır çünkü tedavi histolojik tipe göre belirlenmektedir. Gliom, primitif nöroektodermal tümörler, menenjiyom ve ependimomlar için birincil tedavi, güvenli bir şekilde mümkün olan maksimum cerrahi rezeksiyondur. Glioblastomalar ve germ hücreli tümörlerde cerrahinin ardından radyasyon tedavisi verilmesi önemli bir yardımcı tedavidir (67). Akustik nöromlar ve glomus tümörlerinde ışınlama veya ameliyat başarılı bir kontrol

sağlayabilir. Germ hücreli tümörler, glioblastomlar, anaplastik oligodendrogliomlar ve SSS lenfomalarında kemoterapi tedavisi verilebilir (68).

2.2.12. Uterus

ABD’de 2019 yılında 61.880 kişiye uterus kanseri tanısı konulduğu, hastalıktan dolayı 12.160 kişinin öldüğü ve bunun da 2019 yılında tüm kansere bağlı ölümler arasında %2’lik bir orana denk geldiği tahmin edilmektedir (7). Uterus kanserinde beş yıllık sağkalım oranının %81.2 olduğu görülmektedir. Endometriyumda meydana gelen endometrioid adenokarsinom tüm vakaların yaklaşık olarak %90’ını meydana getirir. Uterus serviksi, uterus korpusu ve tanımlanmamış uterus kanserinin ülkemizdeki hızları sırayla 100.000’de 4, 9.8 ve 0.6 şeklindedir (8). Kadınlarda uterus kanserinde en sık görülen semptom düzensiz vajinal kanamadır. Uterus kanseri gelişiminde risk faktörleri arasında istenmeyen östrojen tedavisi, kronik anovülasyon, obezite, tamoksifen kullanımı, diyabet ve nulliparite bulunur.

Birincil cerrahi vakaların büyük kısmında histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomi ile kür elde edilebilmektedir (69). Tek başına cerrahi yapılamayan hastalar veya palyasyon için radyasyon kullanılabilir. Derin miyometriyal invazyon, orta-yüksek dereceli histoloji ve lenfovasküler boşluğa invazyon bulunması nüks veya ekstrauterin yayılım için risk faktörleridir. Orta-yüksek riskli hastalarda adjuvan radyasyon tedavisi kullanılabilir (70). Seröz, berrak hücre, karsinosarkom veya leiomyosarkom ve undiferansiye endometriyal sarkom agresif histolojiye sahiptir. Bu agresif histolojili hastalarda radyasyon tedavisi ile birlikte veya birlikte olmadan adjuvan kemoterapi tedavisi verilebilir (71). Lokal ileri, metastatik veya tekrarlayan endometriyal kanserde kemoterapi, radyasyon veya kombine tedavi verilebilir.

2.2.13. Over ve Fallop Tüplerinin Karsinomu

Jinekolojik maligniteler arasında en sık görülen ikinci kanser over kanseri olup, ABD’de jinekolojik kansere bağlı olarak gerçekleşen ölümlerin önde gelen

sebeplerinden biridir. 2019 yılında 22.530 kişiye tanı konulduğu, buna bağlı olarak 13.980 kişinin hayatını kaybettiği ve 2019 yılında kansere bağlı ölümler arasında %2,3'lük bir orana denk geldiği tahmin edilmektedir (72). Over kanserinin beş yıllık sağkalımı %47.6 oranındadır. Over kanserinin ülkemizdeki hızı 100.000'de 6.1 düzeyindedir (8). Yüksek dereceli seröz tip, over kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Over kanseri gelişiminde risk faktörleri arasında üreme (örneğin, infertilite, endometriozis) ve genetik (örneğin, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu) faktörler yer alır. Over kanserinde TP53, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları sık görülür (73). Over kanserinde sık görülen belirtiler arasında şişkinlik, erken tokluk, distansiyon, iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, pelvik ağrı, idrar sıklığı ve idrara sıkışma bulunmaktadır. Rezeke edilebilir hastalığı bulunan ve cerrahi için uygun olan hastalarda sitoredüktif cerrahi, bu şekilde olmayan hastalarda ise neoadjuvan kemoterapi tedavisi düşünülmelidir (74).

2.3. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Epidemiyolojisi

Kanserli hastalarda hastalığın tipi, evresi ve verilen tedaviye göre ateş ve kanıtlanmış enfeksiyonların görülme oranının bilinmesi, profilaksi ve idame tedavi gibi yönetim stratejilerinin daha etkin olmasını sağlar. Ancak bu hastalarla ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmaların çoğunda gerçek yaşam ortamlarına ait epidemiyolojik veriler yetersizdir. Çünkü çalışmalarda nötropenik olmayan hastalar hakkında yeterli bilgi yoktur. Ayrıca enfeksiyon açısından epidemiyolojik veriler hazırlanırken riskli ortamda ne kadar süre kalındığına dair veriler de verilmelidir. Yani, risk altındaki gün sayısı da verilerek bulaşıcı komplikasyon oranlarına ilişkin veriler daha iyi incelenmeli. Bu da antimikrobiyal profilaksinin uygulanabilirliğinin daha doğru belirlenmesini sağlar.

İnsanlar hemen her yerde enfeksiyon etkenlerine maruz kalabilir. Ev, işyeri ve hastaneler başta olmak üzere mikroorganizmalar her yerdedir ve onlardan kaçış yoktur. Aynı evdeki kişilerden influenza, parainfluenza, respiratuar sinsitiyal virüs, varicellazoster virüsü (VZV), insan herpesvirüsü-6 (HHV-6) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi etkenler bulaşabilir. Keza hastaneler çoklu ilaca dirençli *S.aureus*

(MRSA), vankomisine dirençli ve/veya vankomisine toleranslı Enterokoklar ve çoklu ilaca dirençli diğer mikroorganizmalar açısından zengindir.

Her dört kişiden birinde görülebilen ve gelir düzeyi yüksek ülkelerde önemli bir ölüm nedeni olan kanser vakalarının %90'ından fazlasını solid tümörler meydana getirir (75). Kanser hastalarında enfeksiyon sıklıkla görülen bir durumdur. Solid tümörlü hastalarda şiddetli ve uzun süreli nötropeni nadiren görülür, çoğu hasta önemli ölçüde bağışıklık sistemi baskılanmaz ancak yine de çeşitli faktörler bu hastalarda enfeksiyon riskini artırır. Ayrıca aynı hastada birden fazla risk faktörü eşzamanlı olarak bulunabilir. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon gelişimini arttıran sebepler arasında tıkanıklık (büyük oranda tümörün ilerlemesinden kaynaklanır), deri ve mukozal yüzeyler gibi doğal anatomik engellerin bozulması ve kemoterapi, radyasyon, cerrahi prosedürler gibi tedaviyle ilişkili faktörler ve çeşitli kateterler, stentler ve protezler gibi tıbbi cihazların artan kullanımı bulunur (1). Kanser hastalarında enfeksiyon meydana gelmesinde altta yatan değişik mekanizmalar mevcuttur. Granülositopeninin mevcut olduğu kanser hastalarında enfeksiyonların büyük kısmı hastanın kendi florasındaki endojen mikroorganizmalardan meydana gelmekle birlikte, toplum, hastanede, hava veya gıda gibi eksojen kaynaklı patojenler de enfeksiyon meydana getirebilir (76,77).

2008'den itibaren yayınlanan 27 rapora yönelik yapılmış bir inceleme çalışmasında, kanser hastalarında baktereminin en önemli nedeninin gram-negatif bakteriler olduğunu belirtmiştir (78). Bununla birlikte çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakterilerden kaynaklanan baktereminin hastanede kalış süresinde uzaman ve mortalite ve morbiditede artmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Kan dolaşımı, pulmoner, gastrointestinal ve üriner sistem dahil olmak üzere birden fazla organizmadan kaynaklanan enfeksiyonlar, kanser hastalarında görülen tüm enfeksiyonların %15-20'sini meydana getirir. Akut miyelojenöz lösemi, kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom ve lenfoma gibi hematolojik tümörlü hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı %75-80 iken, meme veya kolon kanseri gibi solid tümörlü hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı $\leq$ %30 şeklindedir (78). Ayrıca enfeksiyon görülme oranı, verilen kemoterapötik tedavinin, yoğunluğu, süresi ve verilen ajan sayısı ile enfeksiyon görülme oranı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Solid tümörlü hastalarda enfeksiyonun en çok meydana geldiği bölgeler arasında deri ve deri yapıları, kan dolaşımı, akciğerler, hepato-biliyer sistem, kolon ve ince bağırsak ile üriner sistem yer alır. Ayrıca obstrüktif pnömoni, obstrüktif üropati ve nötropenik enterokolit gibi farklı klinik sendromlar meydana gelebilir. Dirençli organizmalar günümüzde geçmişte olduğundan daha fazla sıklıkla izole edildiğinden solid tümörlü hastalarda enfeksiyon epidemiyolojisi sürekli değişmektedir. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyonların genel yönetiminde enfeksiyon gerçekleşmesini önleme, enfeksiyonu kontrol altına alma ve etkili antimikrobiyal tedavi yer alır (79). Solid organ tümörlerinde bağışıklık sistemi çoğunlukla ciddi düzeyde etkilenmediğinden ve çok sık nötropeni gelişmediğinden solid organ tümörlerinde enfeksiyon epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Etkin ve zamanında tedavi stratejilerinin daha iyi belirlenebilmesi için, solid organ tümörlü hastalarda enfeksiyon epidemiyolojisi ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.4. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Risk Faktörleri

Tablo 1. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler (1)

Nötropeni	Kemoterapi, radyasyon tedavisi, tümörlü kemik iliği infiltrasyonu, ilaçlar (örneğin, gansiklovir)
Anatomik bariyerlerin bozulması (örneğin, deri, mukozal yüzeyler)	Kemoterapi (mukozit), radyasyon tedavisi, vasküler erişim kateterleri, idrar kateterleri, perkütan endoskopik gastrotomi tüpleri ve diğer tıbbi cihazlar, cerrahi/tanısal işlemler
Primer veya metastatik tümöre bağlı obstrüksiyon	Solunum sistemi: obstrüktif pnömoni, akciğer apsesi, ampiyem, fistül oluşumu (örneğin, bronko-plevral veya trakea-özefagial) Safra yolları: kolanjit, hepatik ve pankreas apsesi Bağırsak: ileus, nekroz, perforasyon, peritonit, kanama Üriner sistem: üriner sistem enfeksiyonu, böbrek apsesi, prostatit veya prostat apsesi
Prosedür ve cihazlar	Tanı/tedavi cerrahisi: cerrahi alan enfeksiyonları, yara ayrılması, apse oluşumu Şantlar: menenjit/ventrikülit, hepato-biliyer enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları gibi yaygın enfeksiyon (bakteremi) şantla ilişkili enfeksiyonlar Protez cihazlar: enfekte protez, osteomyelit ve/veya septik artrit, lokal apse oluşumu, yaygın enfeksiyon
Diğer faktörler	Yaş, beslenme durumu, önceki antibiyotik maruziyeti, gag refleksinin kaybı

Kanser hastalarında çeşitli sebeplerle enfeksiyona yatkınlık oluşur. Enfeksiyon risk faktörlerinin bilinmesi, riskli hastaların tespit edilmesini ve erken ve etkili tedavilerin verilmesini sağlar. Bu da mortalite ve morbiditede ciddi yararlar sağlar. Kanser hastalarında enfeksiyon gelişmesi risk faktörleri arasında; nötropeni, anatomik bariyerlerin bozulması, kemoterapi yoğunluğu, hedefe yönelik ve biyolojik tedavilerin kullanılması, cerrahi işlemler, merkezi venöz kateterler gibi cihazlar, neoplastik tıkanma ve genetik faktörler yer alır. Ayrıca; yaş, beslenme durumu, önceki antibiyotik maruziyeti, öğürme refleksinin kaybı da enfeksiyon gelişimine sebep olan diğer risk faktörleridir.

2.4.1. Nötropeni

Nötropeni; mutlak nötrofil düzeyinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya nötrofil düzeyinin $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar için kullanılan bir terimdir. Nötropeni, özellikle ciddi (<100 polimorfonükleer nötrofil) ve uzamış ise (7-10 gün) enfeksiyon gelişimi açısından önemlidir. Nötropenin en sık nedeni antineoplastik tedavi olarak verilen kemoterapidir. Radyasyon tedavisinden veya diğer miyelosupresif ajanların (gansiklovir gibi) kullanılmasından sonra ve bazen de tümörün yayılımıyla kemik iliğinin yoğun infiltrasyonunun ardından çeşitli düzeylerde nötropeni oluşur. Nötropeni ve enfeksiyon arasındaki ilişki ilk kez 1966 yılında gösterildi (80). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise nötropeni ile enfeksiyon gelişme oranı tahmin edilmeye çalışıldı. Bu çalışmalardan biri 1993 yılında Carlisle ve arkadaşları tarafından yapılan, nötropenik kanser hastalarında enfeksiyon oranının, 1000 günlük nötropeni vakası başına 46.3 epizod olduğunu, oranların bakteriyemi için 12.9 ve invazif mikozlar için 2.9 olduğunu gösteren bir çalışmadır (81). Bu çalışmada, yüksek yoğunluklu kemoterapilerden sonra enfeksiyon gelişme oranı daha yüksek, idame tedavisinden sonra ise daha düşük olarak bulunmuştur.

Hematolojik tümörlerin aksine, solid organ tümörlü hastaların büyük kısmında nötrofiller normal bir şekilde işlerler. Ayrıca geleneksel kemoterapi, yedi günden uzun süren şiddetli nötropeni durumunu nadiren meydana getirir. Yani solid organ tümörlü hastalarda “riskli” olarak kabul edilen dönem genellikle kısa sürelidir ve nötropenik ateş gelişmiş birçok solid organ tümörlü hasta düşük riskli olarak kabul edilir (82,83). Düşük riskli olarak belirlenmiş bulunan nötropenik hastaların tedavi stratejileri değişmiş olup, kısa bir hastanede yatış süresinden sonra erken taburculuğu veya nötropenik ateş epizodunun tamamının hastaneye yatış yapılmadan tedavi edilmesini içerir (84–86). Altta yatan solid organ tümörlü ateşli nötropenik hastaların tedavisine yönelik özel kılavuzlar yayınlanmıştır (87). Bu kılavuzlarla, ayakta tedavi edilebilecek düşük riskli hastalar belirlenerek, hastaneye yatış sonucu gerçekleşebilecek olan iyatrojenik hatalar ve hastanede çoklu ilaca dirençli mikrofloraya maruziyet gibi olumsuz durumların önüne geçilebilir.

2.4.2. Mukozit, Mikrobiyota Değişiklikleri ve Anatomik Bariyerlerin Bozulması

Deri ve çeşitli mukozal yüzeyler (oro-faringeal, gastro-intestinal, respiratuar ve genito-üriner) gibi normal anatomik bariyerler, istilacı mikroorganizmaları karşı önemli bir doğal savunma sistemi sağlar. Kanserde verilen kemoterapi tedavisi mukozal yüzeylere sıklıkla zarar vererek, bu yüzeyleri kolonize eden organizmaların neden olduğu enfeksiyon riskini artırır. Mukozal bariyerlere radyasyon tedavisi, cerrahi işlemler ve tıbbi cihazların kullanımını da zarar verebilir (88). Nötropeniye ilave olarak, mukozal bariyer hasarının gelişmesi ve ciddiyeti, enfeksiyon gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Mukozit, hem bakterilere hem de Candida enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan önemli bir faktördür (89). Sıklıkla mukozite neden olan ajanlar arasında 5-florourasil (5-FC), kapesitabin, siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karboplatin, taksanlar ve vinorelbin yer alır. Antineoplastik ilaçlar ülseratif bir faz ve geçirgenlikte artışa sebep olur. Bunun sonucunda bağırsak mukoza bariyeri zarar görür ve bakteri translokasyonu kolaylaşır, bu da enfeksiyon gelişiminde yatkınlığa sebep olur (90). Ayrıca tümörler lokal erozyon ve fistül (örneğin, bronko-plevral, trakea-özofageal, veziko-vajinal veya rekto-vajinal) meydana getirerek de anatomik bariyere zarar verebilir. Kanseri hastalarındaki orofarinks ve bağırsak mikroflorasındaki kantitatif ve kalitatif değişiklikler iyi belirlenmiştir. Bu değişiklikler; altta yatan kanser, kemoterapi (ilaç türü ve dozu), radyoterapi, mukozal bozulma, bağırsak motilite bozukluğu, enteral/parenteral beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi birçok faktöre bağlıdır (91,92).

2.4.3. Cihazlar

Kateterlerin ve diğer cihazların kanser hastalarında kullanımının artması sıklıkla enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir (93). Antineoplastik kemoterapi sırasında benimsenen uzun süreli vasküler erişim cihazı olan santral venöz kateter (SVK) varlığı, kanser hastalarında enfeksiyonları kolaylaştıran ve etiyolojilerini etkileyen iyi bilinen bir faktördür. Günümüzde çok lümenli vasküler erişim kateterlerinin kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Bu tip kateterler kan alınmasını ve

kemoterapi, antimikrobiyal ajanlar, kan, kan ürünleri ve sıvılar gibi çeşitli tedavilerin hastaya verilmesini önemli miktarda kolaylaştırmaktadır. Bu kateterlerin kullanımına dair en sık görülen komplikasyon enfeksiyondur. Santral venöz kateter kullanımında enfeksiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında antineoplastik kemoterapinin yoğunluğu, süresi ve programı, santral venöz kateter tipi, lümen sayısı, kateter manipülasyonlarının sayısı, destekleyici bakımın türü ve klinik durumun ciddiyeti gibi durumlar yer alır. Kateterle ilişkili enfeksiyonlara neden olan organizmalar, çoğunlukla insan derisinde kolonize olanlardır. Kateter ilişkili enfeksiyonların yaklaşık %70-80'i gram pozitif olup en sık görülen mikroorganizmalar Staphylococcus türleridir. Gram negatif organizmalar ve mantarlar (çoğunlukla Candida türleri görülür) daha az sıklıkta görülür ve bu enfeksiyonlar %5-10 oranında çok etkenli enfeksiyon durumunda görülürler.

Son yapılan araştırmalar, kateter ilişkin enfeksiyonların önemli bir kısmının kaynaklı endojen ve mukozal bariyer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (94-96). Bu çalışmalar, kateter yönetiminin geliştirilmesini ve böylece katetere ilişkin enfeksiyonların azaltılabileceğini düşündürmektedir. Santral venöz katetere bağlı en çok gram pozitif bakteriler enfeksiyona neden olmaktadır. Ayrıca santral venöz katetere bağlı enfeksiyonlarda yaşa bağlı bazı farklılıklar mevcuttur. Yetişkinlerde santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak gram negatifler daha sık görülürken, çocuklarda gram pozitifler ve mantarlar daha sık görülmektedir (97).

Tıkanıklık veya idrar kaçırma durumlarında üriner kateter kullanılır. Üreterlerde veya mesanede lokal tutulum olması bazen, ileal veya kolonik segmentlere cerrahi diversiyonların yapılmasını gerektirebilir. Bazen bakteriyemiye ilerleyen akut veya kronik piyelonefrit meydana gelebilir. Nefrostomi tüplerinin kullanımı da benzer komplikasyonlarla bahsedilebilir (98).

SSS tümörü olan birçok hastada kafa içi basıncı azaltmaya yönelik şant uygulaması yapılması gereklidir. Enfeksiyon gerçekleşirse bu şantların SSS ucu baş ağrısı, zihinsel durumda değişiklikler ve menenjizm gibi semptomlar üretirken, bu şantların uzak uçları (genellikle plevral veya periton boşluklarında bulunur) plörit veya peritonit gibi klinik tablolara yol açabilir.

Osteosarkom veya diğer kemik/kıkırdak tümörleri bulunan hastalarda cerrahi olarak implante edilmiş prostetik cihazlar sık kullanılır. Bu cihazlarla ilişkili en sık görülen komplikasyon enfeksiyondur. Bu enfeksiyonun giderilmesi için bazen cihazın çıkarılması gerekir. Baş/boyun ve yemek borusu kanseri bulunan hastalarda, yeterli beslenmenin sağlanabilmesi için PEG tüpü yerleştirilmesi gerekli olabilir. Bu işlem yapılırken yerleştirme yeri enfeksiyonları, karın duvarı enfeksiyonları/apseleri, peritonit ile perforasyon ve bazen bakteremik enfeksiyonlar meydana gelebilir, fakat bu durumlar nadirdir.

2.4.4. Cerrahi Girişimler

Bakteriyemi; cerrahi alan enfeksiyonu ve derin organ apsesi ile ilişkili bir durumdur. Kanser hastalarında ürolojik, jinekolojik ve abdominal cerrahi sırasında ve sonrasında bakteriyemi gelişimi nadir değildir (99,100). Farklı kanser hastalarında cerrahinin ardından enfeksiyon çalışmaları yapılmış ve çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Peritoneal karsinomatozu bulunan ve peritonektomi ve intraperitoneal hipertermik kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda enfeksiyon gelişme oranı yüksek bulunmuş olup, hasta başına ikiden fazla sayıda enfeksiyöz epizodu ile %24-36 arasında değişen bir oran bildirilmiştir (99–101).

Kanser türüne göre cerrahi sonrası enfeksiyon gelişme oranı değişiklik göstermektedir. Meme kanserinde cerrahi alan enfeksiyonu, meme tamirinin bir veya iki evrede gerçekleştirilmesine ve cerrahiden önceki kemoterapi döngülerinin takip edilip edilmemesine bağlı olarak hastaların %4-8'inde meydana gelen bir durumdur (102,103). Malign biliyer obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanan perkütan biliyer stent takma işlemi sonrasında erken dönemde enfeksiyon görülmesi oranı %6,5 olarak bulunmuştur (104). Hepatoselüler veya metastatik karsinom sebebiyle cerrahi işlem yapılan hastalarda %3-11, hepatolithiasis gibi malign olmayan durumlarda %24 oranında enfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir (105). Hepatokarsinom sebebiyle yapılan hepatektomiye takiben meydana gelen enfeksiyonlar, safra kaçağı ve kan kaybı gibi cerrahi risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (106).

Cerrahi alan enfeksiyonu diğer malignitelerde de çalışılmıştır ve enfeksiyon insidansı elektif kolon cerrahisi sonrasında %9, rektal cerrahi sonrasında %18 ve ortopedik cerrahi sonrasında %9.5 olarak tespit edilmiştir (107,108). Akciğer kanseri nedeniyle cerrahi işlem yapılan hastaların yaklaşık %4'ünde cerrahi sonrası solunum yolu enfeksiyonları bildirilmiştir ve bu enfeksiyonların ileri yaş, bozulmuş solunum fonksiyonu, ileri patolojik evre ve indüksiyon kemoterapisi varlığında daha sık meydana geldiği görülmüştür (109).

Solid organ tümörlü hastalarda cerrahi sonrası enfeksiyon gelişimi ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmakla birlikte, bu hastalarda enfeksiyon riskinin belirlenmesinde cerrahi ve yoğun bakım ünitesi ilişkili faktörlerin, önceki antineoplastik kemoterapiden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca solid organ tümörü bulunan, uzun süre hastanede kalmış, üçüncü kuşak sefalosporin ve glikopeptid verilmiş hastalarda yapılan cerrahi işlemler sonrasında, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon riskinde artış görülmüştür (110).

2.4.5. Genetik Faktörler

Genetik faktörler, immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyona yatkınlığı hem artırabilir hem de azaltabilir. Bu genetik faktörlerin bilinmesi, normal insanlara göre immün sistemi baskılanmış durumda bulunan kanser hastaları için son derece önemlidir. Bu amaçla her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Bir çalışmada, daha az yoğun kemoterapi alan lösemili olmayan hastalarda, mannoz bağlayıcı protein seviyelerinin azalmış olması enfeksiyon riskinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir (111). Kanserli 269 çocuğu içeren bir başka çalışmada ise, mannoz bağlayıcı lektin eksikliğinin, febril nütropeninin insidansını ve şiddetini etkilediği gösterilmiştir (112). Genetik faktörlerin meme kanseri bulunan hastalarda febril nütropeni riskini etkilediği gösterilmiştir (113). Bir diğer çalışmada, toll-like reseptörlerin polimorfizmleri, hem kanser hastalarında hem de diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda artmış invazif aspergilloz riskiyle ilişkilendirilmiştir (114). Bu çalışmalar, kanser

hastalarında genetik profilin, enfeksiyon gelişimi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

2.4.6. Obstrüksiyon

Solid organ tümörü bulunan hastalarda tümör dokusunun genişlemesi sebebiyle obstrüksiyon gelişmesi yaygın bir durumdur. Bronkojenik karsinomlar (veya metastaz yapmış pulmoner lezyonlar) hava yolu obstrüksiyonuna sık neden olur. Bu bağlı olarak da, bu tümörlerin başlangıç belirtisi olabilen, obstrüktif pnömoni meydana gelebilir (115). Obstrüksiyonun artması sonucu akciğer apsesi, fistül veya ampiyem gelişebilir (116). Hepato-biliyer ve pankreas tümörü bulunan hastalarda safra yolu obstrüksiyonu sonucu kolanjit gelişimi artar ve hepatik apse meydana gelebilir. Serviks karsinomu ve diğer jinekolojik tümörleri olan hastalarda yaygın bir şekilde gelişebilen üretral obstrüksiyon sonucu hidronefroz ve komplike üriner sistem enfeksiyonu meydana gelebilir. Prostat karsinomu olan hastalardaki obstrüksiyon ise prostatit, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve prostatik apseler meydana getirebilir. Bağırsak tümörlerinde ise kısmi veya tam bağırsak obstrüksiyonu, ileus, perforasyon, peritonit, kanama ve/veya abdominal/pelvik apse meydana gelebilir. Özetle, solid organ tümörlü hastalarda obstrüksiyon gelişimi ve bu obstrüksiyonlara bağlı enfeksiyon gelişimi nadir değildir. Solid organ tümörlü hastalarda obstrüksiyon gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

2.4.7. Çeşitli Faktörler

Yaş, beslenme durumu, önceki antibiyotik maruziyeti ve gag refleksinin kaybı da solid organ tümörü bulunan hastalarda enfeksiyon gelişimi ile ilgilidir. SSS tümörü bulunan hastalarda sıklıkla kısmi olarak kaybolan öğürme refleksi, hastaları oro-faringeal sekresyonları aspire etmeye yatkın hale getirir. Bu aspirasyonlar sonucu enfeksiyon gelişebilir. SSS tümörü bulunan hastalarda nörolojik anormallik sonucu bozulmuş bulunan miksiyon fonksiyonu sonucu enfeksiyon gelişebilir. Radyasyon maruziyeti siliyer fonksiyonları bozarak aspirasyon ve pnömoniye neden olabilir. Yaşlı hastalarda, ileri yaş, yetersiz ve dengesiz beslenme ve kanser kaşeksisinin neden olduğu bağışıklık düzeyindeki

anormallikler enfeksiyon gelişimi, ciddiyeti ve verilen tedaviye yanıtı etkileyebilir. Önceki antimikrobiyal ajan kullanımı, dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon gelişmesine neden olabilir. Bu solid organ tümörü bulunan hastalarda bu durumların da önemle gözden geçirilmesi gerekmektedir.

2.5. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri

Solid organ tümörlü hastalarda enfeksiyon yapan mikroorganizmalarla ilgili sürveyans çalışmaları, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Büyük çaplı çok merkezli çalışmalar global sonuçlar verirler. Genel bilgi elde etmek açısından bu önemlidir. Ancak enfeksiyon etkenleri coğrafi bölge, ülke veya tek merkez, kanserin türü ile değişebilmektedir. Bu bakımdan tek merkezli sürveyans raporları solid organ tümörlü hastalarda enfeksiyon gelişimini değerlendirmek ve tedavi stratejisini belirlemek açısından daha önemlidir.

Solid organ tümörlü hastalarda çeşitli mikroorganizmalara bağlı olarak enfeksiyon gelişebilir. Hematolojik ve solid organ malignitesi bulunan hastalardan alınan farklı kültür örneklerinde izole edilen mikroorganizma türlerini ve görülme sıklıklarını araştıran bir çalışmada kan, balgam, idrar, yara, abse ve gaita kültür sonuçları pozitif olan hematolojik ve solid tümörlü hastalar incelendi. 47 hematolojik ve 40 solid tümörü olan 87 hastaya ait farklı zamanlarda istenen 957 kültürün 157'sinde bakteriyel, 15'inde fungal üreme görüldü. Üreme görülen örneklerin 68'i (%43.3) kan, 33'ü (%21) balgam kültürüydü. En çok üreyen enfeksiyon etkenleri *E.coli* (%23.5) ve koagülaz negatif stafilokok (%20.6) idi. Fungal kültürlerin hepsinde *Candida* üredi. Bu çalışmaya göre kanserli hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olarak *E.coli* ve koagülaz negatif stafilokok bulundu. Çalışmada solid tümörlü hastalarda 72 bakteriyel üreme vardı ve bu hastalarda en sık saptanan patojen %30.5 *E.coli* olarak belirlendi. Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarada en sık *E.coli*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* sorumlu mikroorganizmalar olarak bulunmuştur (117).

Ateş epizodları gösteren 101 solid organ maligniteli hastanın boğaz, burun, idrar, gaita ve kan örneklerinin etyolojik ajanlar yönünden incelendiği bir başka çalışmada ise toplam 442 örneğin %27.60'ında gram pozitif (en sık *S.aureus*) ve

%12.21’inde gram negatif (en sık *E.coli*) patojen bakteri izole edildiği bildirilmiştir (118). Bir başka çalışmada ise akciğer kanserli olgularda gelişen enfeksiyon tipleri ve sorumlu mikroorganizmalar araştırılmış ve en sık görülen *H.influenzae*’yi takiben *S.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *M.catarrhalis* enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmiştir (119).

Solid organ tümörü bulunan hastalardan nötropenik ateş varlığında ve/veya enfeksiyon şüphesiyle alınan kan, idrar, yara sürüntüsü, balgam, gaita kültürlerinin sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada üreyen bakterilerin türlerinin dağılımı retrospektif olarak yapılmış (120). Kan kültürleri içinde en sık %34.2 ile koagülaz negatif stafilokoklar tespit edilirken, ikinci sıklıkta %31.6 ile *E.coli* tespit edilmiş. İdrar kültürlerinde en sık %76.2 ile *E.coli* izole edilmiş. Abse kültürlerinde ise *S.aureus*, *E.coli*, koagülaz negatif stafilokoklar eşit oranda tespit edilmiş. Balgam kültürlerinde de en sık *E.coli* ve *E.faecalis* tespit edilmiş.

2.5.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Solid organ tümörlü hastalarda baskın enfeksiyöz patojenler gram pozitif ve gram negatif bakterilerdir (84). Hastaların %20'sinde görülen çok etkenli enfeksiyonlar, büyük oranda karışık aerobik ve anaerobik enfeksiyonlardan meydana gelir (121). Son 30 yılda, kanser hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarına en sık neden olan patojenler gram pozitif bakterilerdi. Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda, gram negatif çubukların neden olduğu bakteremilerin sıklığında bir artış bildirilmiştir, gram negatif patojenlerin ya baskın hale geldiği ya da en azından gram pozitifler kadar sıklıkla izole edildiği bildirilmiştir (122,123). Dolayısıyla, geçtiğimiz on yıllarda, kanser merkezlerinde nötropenik hastada gelişen bakteriyel enfeksiyonların etiyolojisinde büyük değişiklikler yaşanmış olup, 1970'lerde ve 1980'lerin başında gram negatif bakteriler baskın iken, 1980'lerin sonu ve 1990'ların başında birçok kurumda gram pozitif bakterilerin sıklığı belirgin bir şekilde artmıştır (124). İntravasküler cihazların kullanımının artışının koagülaz negatif stafilokoklar ve diğer gram pozitif deri kolonizörlerine bağlı enfeksiyon insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir.

Gram negatif bakteriler arasında *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *P.aeruginosa* en yaygın kan dolaşımı izolatlarıdır. Ayrıca, 1960-1970'lerde baskın bir patojen olan *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının insidansı önemli ölçüde azalma göstermiştir. 1980'lerin sonlarından 1990'ların başlarına kadar gözlenen gram negatif enfeksiyon insidansındaki azalmada, florokinolon profilaksisinin kullanımının etkili olduğu düşünülmektedir (125). Bununla birlikte, yakın zamanda gram negatif enfeksiyonların yeniden ortaya çıkmasının nedeni olarak, artan bakteri direnci endişesi nedeniyle birçok merkezde florokinolon profilaksisinin kullanımının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (126,127).

Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardaki artış, genellikle bu patojenlerin kolonizasyondaki artışını takip eder, çünkü kanser hastaları tipik olarak önce kolonize olur ve sonra endojen enfeksiyon geliştirir. Yani dirençli bakterilerle kolonizasyon, dirençli bakterilerle enfeksiyon için en önemli risk faktörlerinden biridir. VRE, ESBL üreten Enterobacteriaceae, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* ve karbapeneme veya kolistine dirençli *K.pneumoniae* için kolonizasyon ve sonraki gelişen enfeksiyon arasında bir ilişki bildirilmiştir (121,128,129). Negatif ve pozitif prediktif değerleri %100 olmasa da kolonizasyon, en kolay tanımlanabilen risk faktörü olabilir ve ilaca dirençli bakteriler için tarama protokolleri her merkezde her hastaya uygulanmalıdır. Kan kültürü pozitif çıkan kanser hastalarının %1'inden daha azında anaerobik bakteriler izole edilir ancak batın cerrahisi geçirenlerde bu oran %3'e çıkabilmektedir. Anaeroplara genellikle çok etkenli bakteremilerde, benzer cerrahi işlem geçiren onkolojik ve onkolojik olmayan hastalar arasında, onkolojik hastalarda daha yüksek bir oranda izole edilir (130).

Santral venöz kateter ile ilişkili bakteriyemilerde etken %25-40 oranında gram negatif çubuklar, %50'den fazla gram pozitif koklardır (özellikle koagülaz negatif stafilokoklar) (131–135). Gram pozitif ve gram negatif santral venöz kateter kaynaklı gelişen bakteriyemi durumlarında enfeksiyon kaynağı farklıdır. İnfüzyon bulaşı nadiren görülür ancak gerçekleşmesi muhtemel olaydır ve bu durumda *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Achromobacter*, *Serratia*, *Ralstonia* ve *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* dışında) gibi gram negatif çubuklar ile enfeksiyon oluşması daha muhtemeldir. Gram negatif bakterilerin baskın olduğu çok etkenli

enfeksiyonlar nadir değildir, oysa mantar enfeksiyonları (esas olarak *Candida* türleri) genellikle seyrek ve tek etkenli enfeksiyon olarak meydana gelir.

Lejyonelloz ve nokardiyoz enfeksiyonu nadiren meydana gelen ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*, kanser hastalarında nadiren pnömoni nedeni olarak görülmüştür, ancak bunların görülme sıklığının eksik bildirilmesi mümkündür. Bir çalışmada tüberkülozun kanser hastalarında 100.000'de 90 kişide görüldüğü belirtilmiştir (136).

2.5.2. Mantar Enfeksiyonları

Kanser hastalarında bir diğer önemli enfeksiyon nedeni mantarlardır (137,138). Kanser hastalarında en yaygın görülen mantar enfeksiyonları *Aspergillus spp.* ve *Candida spp.* kaynaklıdır. Diğer mantar patojenleri arasında *P.jirovecii*, Cryptococci ve Mucorales veya Fusarium gibi küfler bulunur. Mantar enfeksiyonları, uzun süredir var olan derin nötropenisi olan hastalarda klasik olarak sekonder enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkarlar. Tüm enfeksiyöz mikozların %90'ından fazlasını *Candida* türleri (başlıca *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* ve *C.kefyr*) ve *Aspergillus* türleri (başlıca *A.fumigatus* ve *A.flavus*) meydana getirir. Azole dirençli olan *C.krusei* ve *C. glabrata*, genellikle triazollerin yaygın kullanımı bağlı olarak bazı kanser merkezlerinde ortaya çıkmıştır (139–141). Amfoterisin B'ye duyarlılığı azalmış bir tür olan *A.terreus*'a bağlı enfeksiyonlar bildirilmiştir (142). Azollerin yoğun çevresel kullanımının bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülmekle birlikte, azole dirençli *A.fumigatus*'un Avrupa'da sıklığının arttığı bildirilmektedir (143-145). Uzun süreli vorikonazol profilaksisi kullanımı sonucu mukormikoz geliştiği bildirilmiştir (146).

Kanser hastalarında genel mantar enfeksiyonu insidansının %2.3 olduğunu ve tüm popülasyonundaki kandidemi vakalarının %72'sinden *C.albicans*'ın sorumlu olduğunu bildiren bir çalışmada, hastaların %73'ü solid organ tümörüne sahipti (147-148). Dikkat çekici bir şekilde, bu çalışmada mantar enfeksiyonlarının sadece %38'i nötropeni sırasında meydana geldi. Genel olarak, *C.parapsilosis* kompleksine ait mayalar genellikle santral venöz kateter kontaminasyonu ile ilişkilendirilirken, diğer *Candida* türlerinin seçim ve translokasyondan sonra

gastrointestinal sistemden gelmesi beklenmektedir. *C.glabrata*'nın sıklığı ve direnci flukonazol dışında ekinokandinlere de artan bir türdür (149). Başta flukonazol, daha az sıklıkla vorikonazol ve amfoterisin-B olmak üzere çok sayıda antifungal ilaca dirençli olan *C.auris*, dünya çapında salgınlara neden olan yeni tanımlanan bir türdür (150). Bu nedenle bu türün tedavisinde ekinokandinler tedavinin temel taşıını oluşturur. *C.auris* enfeksiyonlarında %40-50 oranında ölüm meydana gelmektedir (150).

Aspergillus, en sık izole edilen veya şüphelenilen küf organizmasıdır. Enfeksiyonların büyük kısmı *A.fumigatus*'tan kaynaklanmakla birlikte, bazı merkezlerde *A.flavus* ve *A.terreus*'un neden olduğu enfeksiyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir (138,151). Sağlıklı bireylerde, *A.conidia* üst solunum yolunda sıkışıp kalır ve bunların sadece küçük bir kısmı *Aspergillus*'un alerjen olabileceği alt solunum yollarına girer. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda sporlar daha sonra filizlenebilir ve invaziv bir hastalığa neden olabilir. Bu nedenle, malignitesi olan hastalarda invazif aspergilloz, genellikle toplumda edinilen ve endojen olan endemik bir hastalıktır. İnvazif aspergilloz insidansı, hastanın yaşına (10 yaşın altındakilerde daha düşük), altta yatan maligniteye ve bunun tedavisine bağlıdır. En çok uzun süreli nütropenili olan hastalarda ve daha sonra yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda görülür.

Birinci basamak tedavi olarak vorikonazol veya isavukonazolden oluşan ve yüksek riskli hastalarda posakonazol ile profilaksiden oluşan invazif aspergillozun mevcut yönetimindeki ana zorluk, *A. fumigatus*'ta azollere karşı artan birincil direnç sorunudur (152). Dirençli suşların prevalansı, Avrupa'da taranan 3788 izolat arasında yalnızca yaklaşık% 3'tür ve bölgeler arasında oldukça farklılık gösterir (153). Trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi almayan, yüksek doz ve uzun süreli steroid tedavisi veya fludarabin veya temozolomid gibi belirli antineoplastik ilaçlarla tedavi edilen kanser hastalarında *P.jirovecii*, iyi bilinen bir pnömoni sebebidir. Atak oranları akut lenfoblastik lösemide %6,5-43, rabdomiyosarkomlarda %4-25, Hodgkin lenfoma ve primer veya metastatik SSS tümörlerinde yaklaşık %1 arasında değişmektedir (154,155).

2.5.3. Viral Enfeksiyonlar

Solid organ tümörü bulunan hastalarda bir diğer enfeksiyon nedeni ise virüslerdir. 17 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, CMV reaktivasyonunun farklı solid malignitelerde, özellikle aktif tedavi (kemoterapi/kemoradyoterapi) alan hastalarda meydana geldiği bulunmuştur (156). Solid malignite hastalarında CMV reaktivasyonunun ortaya çıkması, dolaylı olarak bu tür hastalarda immünosupresyonun varlığına işaret eder ancak hematolojik maligniteleri olan hastalara kıyasla bu daha az sıklıkta görülür. Bu çalışmada hastaların %88'inde ateş en sık görülen klinik bulguydu ve 10 hastaya CMV hastalığının ilk basamak tedavisi olan gansiklovir verildi (bir hastada daha sonra oral valgansiklovire geçildi). Önemli bir bulgu, bu 17 hastadan 10'unda YBÜ bakımına ihtiyaç duyulması ve 17 hastadan 7'sinin, yani %41'inin akut enfeksiyöz dönemleri sırasında vefat etmesiydi. Bu çalışmadaki morbidite ve mortalite yalnızca CMV reaktivasyonuna atfedilemez ancak CMV enfeksiyonunun mortaliteye katkıda bulunduğu düşünüldü. Bu ölüm oranı ve ilişkili morbidite, solid malignite hastalarında şu anda uygulanmakta olduğundan daha fazla sıklıkta CMV testinin yapılması gerektiğini göstermektedir. Bir başka çalışmada CMV pozitif vakalar retrospektif olarak incelenmiş ve 107 vakadan 17'sinin solid malignite, geri kalan 90 vakanın ise hematolojik maligniteler olduğu tespit edilmiştir (157). 75'i solid organ tümörlü olmak üzere CMV hastalığı olan 107 hastayı analiz eden başka bir tek merkezli çalışma, solid malignite hastalarında %61,3'lük bir ölüm oranı bildirilmiştir (158). Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki geniş varyasyon, katı tümörlü hastalarda CMV enfeksiyonu için test yapılması gerektiğine dair farkındalığın yaygın olmadığını ve değişik enstitülerin farklı deneyimlere sahip olduğu gerçeğini tekrarlamaktadır.

Toplumdan edinilen solunum virüsleri olan influenza, parainfluenza, solunum sinsitiyal virüsü, metapnömovirüs, adenovirüsler, rinovirüsler ve koronavirüsler kanser hastalarında solunum hastalığının sık görülen enfeksiyon etkenleridir. Çoğu kanser hastasında kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu hastalığı görülürken, ciddi immün yetmezliği olan hastalarda solunum yetmezliği,

üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni ve hatta ölüm gerçekleşebilir (159). Viral bir etkenler solunum hastalığı olan kanser hastalarında kemoterapi uygulaması ertelenebilir. Rotavirüs, norovirüs veya sapovirüs kanser hastalarında viral gastroenterite sebep olabilir. Adenovirüsler ve parvovirüs B19, kanser hastalarında nadiren ciddi gastrointestinal hastalığa sebep olurlar.

HBV ve HCV'ye bağlı enfeksiyonların yeniden aktivasyonu/alevlenmesi, endemikliğin yüksek olduğu alanlarda önemli bir problemi yansıtmaktadır. Kronik inaktif HBV enfeksiyonu olan kanser hastalarında HBV reaktivasyonu sık görülür, ancak aynı zamanda okült HBV enfeksiyonu olan hastalarda da meydana gelebilir.

2.5.4. Diğer Patojenler

Endemik bölgelerde yaşayan hastalarda protozoa (leishmaniasis, South American tripanosomiasis ve sıtma), helmintler (strongyloidiasis), endemik mantarlar ve diğer tropikal hastalıkların neden olduğu nadir enfeksiyon veya reaktivasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Potansiyel maruziyeti belirlemek için bir hikaye almak, geçmiş maruziyeti belgelemek için ek seroloji testleri yapmak önemlidir.

2.6. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Odakları

Solid organ tümörlü hastalarda enfeksiyon bölgeleri, büyük ölçüde tümörün yerine ve boyutuna ve/veya kullanılan tıbbi cihazın yerine ve doğasına, uygulanan cerrahi işleme ve radyasyonun yerine ve yoğunluğuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, nötropenik kanser hastalarında en sık enfeksiyon bölgeleri, azalan sıklık sırasına göre şu şekildedir; kan dolaşımı, ağız boşluğu ve nazofarenks, deri ve yumuşak dokular, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve üriner sistem (160,161).

Cerrahi alan enfeksiyonları en yaygın olanlardır. Son veriler, bu enfeksiyonların epidemiyolojisinin önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir. Gram pozitif organizmalar hala baskındır. Ayrıca, gram negatif ve polimikrobiyal cerrahi

alan enfeksiyonları artıyor gibi görünmektedir (5). Bu değişiklikler, enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi için mevcut önerilerde değişiklik yapılmasını gerektirir.

Santral venöz kateterler ve diğer vasküler erişim cihazları ile ilişkili olanlar dahil olmak üzere kan dolaşımı enfeksiyonları, solid tümör hastalarında görülen en yaygın enfeksiyonlar arasındadır (9). Bu enfeksiyonların spektrumu, çoğu çoklu ilaca dirençli olan gram negatif basillerin artan sıklığıyla değişmektedir. Akciğerler, katı tümörlü hastalarda en yaygın enfeksiyon alanlarından birini temsil eder (162). Daha önce de belirttiğimiz gibi, aspirasyon pnömonisi, bozulmuş gag refleksi ve/veya siliyer fonksiyonu olan hastalarda akciğer enfeksiyonu yaygındır. Bununla birlikte, primer veya metastatik akciğer kanserli hastalarda obstrüktif pnömoni yaygındır. Hepato-biliyer ve gastro-intestinal yolları içeren enfeksiyonlar da sıklıkla meydana gelir ve tanısal ve terapötik zorluklara yol açabilen ortak bir dizi tezahürle ilişkilidir (163). Obstrüktif üropati ve komplike üriner sistem enfeksiyonları birliktedir ve genellikle tekrar ederler, tedaviler zordur.

2.6.1. Kan Dolaşımı

Kan dolaşımı enfeksiyonları solid organ tümörlü hastalarda mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonların %80-90'ını ve bir bölgede tanımlanabilen febril atakların yarısını meydana getirir. Birincil kan dolaşımı enfeksiyonlarında kaynak bilinmemekle birlikte, en olası mikroorganizma giriş yerleri bozulmuş fizyolojik bariyerlerdir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının %90'ından fazlasını bakteriler meydana getirir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğu tek bir mikroorganizma olarak meydana gelir, çok etkenli enfeksiyonlar vakaların yaklaşık olarak sadece %5-10'unu oluşturur. Kan dolaşımı enfeksiyonları ağırlıklı olarak kalıcı santral venöz kateter ve diğer vasküler erişim cihazları bulunan hastalarda ve ayrıca ciddi oral veya intestinal mukozite sahip hastalarda meydana gelir. Bu özelliklerdeki hastalarda nötropeni atakları geliştiğinde kan dolaşımı enfeksiyonları daha yaygın olarak meydana gelir. Hematolojik maligniteleri olan hastaların aksine, solid organ tümörlü çoğu hastaya kemoterapiyi takiben antimikrobiyal profilaksi verilmez. Böyle bir profilaksi, çoğunlukla gram negatif organizmalara yöneliktir. Sonuç olarak, profilaksi yokluğunda, solid organ tümörlü hastalarda gram negatif kan

dolaşımı enfeksiyonları, gram pozitif kan dolaşımı enfeksiyonlarından daha yaygın olarak meydana gelir.

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler günümüzde birçok merkezde eşit oranlarda enfeksiyona sebep olmaktadır. En yaygın gram pozitif enfeksiyon etkenleri; koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *S.aureus* ve enterokoklardır. En yaygın gram negatif enfeksiyon etkenleri; *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve diğer Enterobacteriaceae olup, *P.aeruginosa* oranı giderek azalmıştır. Bazı ülkelerde nötropenik hastalarda ESBL veya karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyon etkeni olarak sık görülmeye başlanmıştır (4). Kan dolaşımı enfeksiyonları potansiyel olarak hayatı tehdit ettiğinden, ateş görüldüğünde uygun ampirik antibiyotik tedavisi hızla verilerek ciddi komplikasyon ve ölüm gelişimi oranları düşürülebilir. Ancak uygun tedavinin geç verilmesinin, çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilerle enfekte olmuş hastalarda %60 gibi yüksek bir ölüm oranına sebep olduğu gösterilmiştir (4).

Solid organ tümörlü hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen en yaygın gram negatif türler *E.coli*, *Klebsiella* türleri ve *P.aeruginosa*'dır (164). Bazı merkezlerde önemli patojenler olarak ortaya çıkan fermentatif olmayan gram negatif basiller; *Acinetobacter* türleri, *S.maltophilia*, *Achromobacter* türleri ve çoğu çoklu ilaca dirençli olan *Pseudomonas* türleridir (165). En çok izole edilen gram pozitif patojenler; Stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklardır. Birçok merkezde, koagülaz negatif stafilokokların %90'ından ve *S. aureus*'un %50'den fazlası metisiline ve *Enterococcus* türlerinin %15-20'si vankomisine dirençlidir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının küçük bir kısmı, neredeyse tamamen *Candida* türleri sebebiyle meydana gelen mantar enfeksiyonlarıdır.

2.6.2. Ağız ve Farinks

Ağız hijyeni ve diş bakımı, orofarinks enfeksiyonların gelişmesini önlenmek için son derece önemlidir. Dental septik odaklar lokal ve sistemik enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu nedenle kemoterapi öncesinde bu odaklar çıkarılmalı veya uygun bir şekilde tedavi edilmelidirler. Nötropenili kanser hastalarının %15-25'inde ağız boşluğu ve farenks enfeksiyonları meydana gelir. Bu

enfeksiyonların sıklığı ve ciddiyeti, sitotoksik kemoterapinin meydana getirdiği mukozal hasarın düzeyi ile ilişkilidir. Ağız ve farinks mukozaları, viridans streptokoklar, gram pozitif çubuklar ve aerobik ve anaerobik gram negatif basillerle yoğun şekilde kolonize olur. Mukozal bariyerin kapsamında bir kayıp meydana gelmesi, mikroorganizmalar için ciddi bir giriş kapısı demektir. Orofarinks enfeksiyonlarında Candida türleri önemli bir rol oynar.

2.6.3. Deri ve Yumuşak Dokular

Cilt enfeksiyonları kanser hastalarında yaygın bir şekilde meydana gelir ve kaynak tanımlanmış tüm enfeksiyon ataklarının yaklaşık %10-20'sine neden olur. Deri bariyerinin kapsamını bozan iğne delikleri veya intravasküler cihazlar, birincil deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının gelişimine neden olur. Nem, yüksek bakteri varlığı, göreceli cilt kırılganlığı ve küçük travma enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı için anal ve aksiller cilt bölgeleri sık enfeksiyon odaklarıdır. Gram negatif basiller, enterokoklar ve anaerobik gram negatif basiller dahil olmak üzere, klasik olarak dışkı florasının neden olduğu perirektal selülit, anal fissürleri daha komplike hale getirebilir. Aksiller hidradenit, *P.aeruginosa* dahil olmak üzere cilt komensalleri ve gram negatif bakterilerin neden olduğu klasik nütropenik konakçı enfeksiyonudur. Yaygın kutanöz lezyonlar, bakteriyel, fungal veya viral kan dolaşımı enfeksiyonlarını komplike eden septik deri odaklarını yansıtabilir. Bu cilt lezyonları kliniğe papüller veya nodüller şeklinde yansır. Yaygın nekrotik deri lezyonları olan hastalarda bakteriyel veya mantar etyolojisinden şüphelenilmelidir. Örneğin, ektima gangrenosum, *Pseudomonas* enfeksiyonunun klasik bir kutanöz bulgusudur.

Etyolojik tanı genellikle eksik ve durumun ciddiyetinin klinik değerlendirmesi zor olduğundan, kanser hastalarında deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tanısal bir zorluğa sahiptirler. Bir çalışmada, 2002'den 2006'ya kadar Heraklion Üniversite Hastanesinde bakılan solid organ tümörlü ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi (166). Bu çalışmada 71 solid organ tümörlü hastada meydana gelmiş toplam 81 deri ve yumuşak doku enfeksiyonu atığı değerlendirildi. Altta yatan en yaygın malignite,

17 hastada (%24) bulunan meme kanseri idi. Enfeksiyon ataklarının çoğu (%89), şaşırtıcı bir şekilde, nötropeni olmadığı sırada meydana geldi. En sık görülen klinik görünüm selülit ve erizipel (%56, %69) idi. Tüm hastalara antimikrobiyal tedavi verilirken, 17 enfeksiyon atağında (%21) tedavide bir insizyon ve drenaj gerekli olmuştur. Enfeksiyon ataklarının 20'sinde (%25) tedavide başarısız olunmuştur. Hastaların 5'i (%7) sepsis nedeniyle hayatını kaybetmiş. Başvuru sırasındaki şiddetli sepsis ve daha önceki kan transfüzyonu, tedavi başarısızlığının bağımsız prediktörleriydi. Bu çalışmaya göre, solid organ tümörlü hastalarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonların hayatı tehdit edebileceği sonucuna varıldı. Solid organ tümörlü hastalarda, erken teşhis ve uygun tedavi amacıyla yapılan sistematik değerlendirmede, cilt ve yumuşak dokuların da eksiksiz bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

2.6.4. İntravasküler Erişim Cihazları

Özellikle uzun süreli yerleştirilenler olmak üzere intravenöz kateterler, çoğunlukla kateterin çıkış yeri olmak üzere, bazen de kateterin diğer ucunu etkileyebilen başlıca enfeksiyon kaynaklarıdır. Enfeksiyon geliştiğinde klinikte ağrı, eritem ve hassasiyet görülür. Deri florasındaki mikroorganizmalar (yani koagülaz negatif stafilokoklar, *Propionibacterium* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Bacillus* türleri ve viridans streptococci), *S.aureus*, gram negatif bakteriler ve *Candida spp.* en sık görülen patojenlerdir. Deri nekrozu meydana geldiğinde, *P.aeruginosa*, mikobakteriler veya küf kaynaklı enfeksiyonlardan şüphelenilmelidir.

İnfüzyon kemoterapisi alan solid organ tümörlü hastalarda üç damar giriş cihazının komplikasyon oranlarını karşılaştıran bir çalışmada, solid organ tümörlü 55 hastaya yerleştirilen 58 santral venöz kateter incelendi (167). İnfüzyon kemoterapisi uygulanan solid organ tümörlü hastalarda santral venöz portların ve periferik olarak yerleştirilen santral kateter hatlarının, tünelli kateterlere göre daha düşük hat enfeksiyon oranlarına sahip olduğu ve sadece portların neredeyse komplikasyonsuz olduğu tespit edildi.

2.6.5. Solunum Sistemi

Üst solunum yolu enfeksiyonları nadiren meydana gelir. Sinüzit ve otit, esas olarak toplum kökenli bakteriler sebebiyle oluşur. Mantarlar (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*); sinüzit, derin ve uzun süreli nötropenisi olan hastalarda potansiyel olarak hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur. Bunlar genellikle invaziv olup SSS'ne yayılabilirler. Birincil enfeksiyonlar en sık alt solunum yolu enfeksiyonları olarak görülür. Kan dolaşımı enfeksiyonlarına ikincil olarak da meydana gelebilirler. İnflamatuvar yanıtın bozulmuş olması sebebiyle, pnömoninin klasik semptomları ve bulguları (ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, balgam ve radyolojik infiltratlar) az miktarda görülür veya kliniğe geç yansır (168). Bakteriler daha çok erken başlangıçlı pnömoniler yaparken, mantarlar veya fırsatçı patojenler daha çok geç başlangıçlı pnömoniler yapar. Toplumdan edinilmiş solunum yolu virüslerine (respiratuar sinsityal virus, influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus) bağlı enfeksiyonlar yaygın olarak meydana gelmez.

Obstrüksiyon sonrası obstrüktif pnömoni, bronşiyal obstrüksiyonun neden olduğu akciğer parankiminin enfeksiyonu olarak tanımlanır (169). Çoğu durumda, obstrüksiyona bir malignite sebep olur ve obstrüktif pnömoni, bu tanıya sahip hastaların %40-50'sinde malignitenin ilk belirtisi olarak kliniğe yansıyabilir. Ateş, öksürük, balgam üretimi ve kilo kaybı yaygın görülen semptomlardır. Diğer semptomlar arasında nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi yer alır. Obstrüksiyon derecesinin artmasıyla semptomlar devam eder ve hatta kötüleşir. Enfeksiyon, obstrüksiyon seviyesinin altında yer aldığından, bu seviyenin üstünden alınan solunum yolu örnekleri genellikle negatif gelir. Çoğu durumda, perkütan akciğer aspirasyonu/biyopsisi gibi invazif tanı yöntemleri, etyolojiyi belirlemenin en doğru yolu olabilir. Mikrobiyolojik verilerin yorumlanması genellikle zordur ve genellikle çok etkenli bir tablo yansıtır (170,171). Bunlar arasında *S. pneumoniae* gibi *Streptococcus* türleri, beta-hemolitik streptokoklar ve viridans grubu streptokoklar, *Staphylococcus* türleri (metisiline dirençli izolatlar dahil), *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa* gibi gram negatif basiller ve bazı anaeroblar yer alır. *Candida* türleri de sıklıkla izole edilir ancak bu enfeksiyondaki rolleri net değildir. Çoğu hasta, yukarıda özetlenen patojenlere yönelik geniş spektrumlu antimikrobiyal rejimlerle tedavi edilir. Tedaviye rağmen genellikle yavaş yanıt

alınır. Obstrüksiyona neden olan lezyonları tedavi etmek için düşük veya yüksek doz hızlı brakiterapi, kriyoterapi, lazer tedavisi, elektro-koter ve hava yolu stentlerinin yerleştirilmesi gibi çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur (172,173).

2.6.6. Gastrointestinal Sistem ve intraabdominal organlar

İnsan vücudunda en çok patojen gastrointestinal sistemde bulunur. Burada bulunan endojen flora, nötropeni durumunda kişilerde enfeksiyon meydana gelmesine sebep olur. Kemoterapi kaynaklı gelişen mukozal hasar, sistemik enfeksiyon gelişimi için ana giriş kapısı işlevi görür. Solid organ tümörü bulunan hastalarda bağırsak yolu önemli bir enfeksiyon yeridir. Bu tür hastalarda apandisit, peritonitli intestinal perforasyon ve/veya lokal apse, *C.difficile* kaynaklı kolit, sitomegalovirüs kaynaklı kolit ve tifilit veya nötropenik enterokolit dahil olmak üzere bir çok iyi bilinen sendrom belirlenmiştir. Bu durumların büyük kısmında semptomlar benzerdir (kramp, ağrı, hassasiyet, şişkinlik), ateş, ishal ve bağırsak kanaması gibi. Bu klinik bulgular tek bir durum için spesifik değildir. Bu sebeple, özellikli bir tanı koymak için klinik iyi değerlendirilmeli, radyolojik görüntülemelerden faydalanılmalı, mikrobiyolojik, serolojik ve histopatolojik veriler dikkatle incelenmelidir.

Kanıtlanmış enfeksiyonların %5-20'sini gastrointestinal sistemin kendisi meydana getirir. Gastrointestinal sistemde enfeksiyonların en sık görülen iki yeri özofajit ve enterokolittir. Özofajit belirtileri arasında ciddi retrosternal bölge ağrısı ve disfaji yer alır. Enterokolitin semptom ve belirtileri arasında ise bulantı, kusma, şişkinlik, abdominal rahatsızlık, dispepsi, kramp veya ağrı bulunur. İshal ve kabızlık da görülebilir. Nötropeni durumunda gelişen enterokolite endojen bağırsak aerobik ve anaerobik bakteri florası, mayalar ve küfler sebep olabilir. Radyolojik görünümdeki bağırsak duvarı kalınlığı, kliniğin şiddetini ve mortalite gelişme ihtimalini değerlendirmeye yardımcı olur (174). Nötropeni durumunda bakteri kaynaklı karaciğer apsesi gelişimi nadiren meydana gelir. Bu durumdan şüphelenildiğinde, laboratuvar tetkiklerine ek olarak görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmalıdır.

Solid organ tümörü bulunan hastalarda nötropenik enterokolit daha az sıklıkla meydana gelmektedir. Akciğer ve over kanseri gibi solid organ tümörlerinin

tedavisinde kullanılan taksanlar ve vinorelbin ile nötropenik enterokolit gelişimi arasında bir bağ gösterilmiştir (175-177). Nötropenik enterokolit gelişme riskini arttıran sebepler arasında; divertiküloz/divertikülit, altta yatan tümörün bağırsak infiltrasyonu yapması, daha önceki cerrahi işlem veya radyasyon uygulaması. Nötropenik enterokolit tanısında, karakteristik bağırsak duvarı kalınlaşmasını en iyi gösterdiği için, en çok kullanılan görüntüleme tekniği bilgisayarlı tomografidir (180).

2.6.8. Hepato-Biliyer Sistem

Hepato-biliyer veya pankreas tümörleri, safra yolunda obstrüksiyona, bu da kolanjit meydana gelmesine sebep olur (178). Ciddi obstrüksiyonu bulunan vakalarda ise tekli veya çoklu karaciğer apseleri meydana gelebilir (179). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, bu durumların tanınmasını daha kolay hale getirmiştir. Arter içerisinde kemoterapi verilmesini takiben karaciğer apselerinin geliştiği gösterilmiştir (180,181). Bu enfeksiyonların büyük kısmı çok etkenli olarak meydana gelir ve enterik gram negatif basiller, Enterococcus türleri ve anaeroblar baskın etkenlerdir (182).

2.6.8. Üriner sistem

Solid tümörlü kanser hastalarında obstrüktif üropati sık görülür. Retroperitoneal yada pelvik tümörlerin ilerlemesi ile genellikle tek taraflı bazende çift taraflı üriner obstrüksiyon meydana gelir. İdrar stazı bakteri kolonizasyonuna yol açar ve komplike üriner sistem enfeksiyonu ve ürosepsise ilerleyebilir (1). Obstrüktif üropatisi olan kanserli hastalarda akut böbrek yetmezliğini önlememek için sıklıkla nefrostomi tüpü yerleştirilmesi gerekmektedir. Nefrostomi tüpü de sıklıkla üriner enfeksiyonla ilişkilidir. Bir çalışmada nefrostomi katateri olan 200 hasta 90 gün boyunca takip edilmiş ve hastaların %19 da pyelonefrit , %7,5 da asemptomatik pyüri saptanmıştır (98). Başka bir çalışmada, %22'si meme kanseri, %18'i akciğer kanseri ve %15'i genital kanser olan solid organ tümörlü 137 hastada 157 kan dolaşımı enfeksiyonu epizodu retrospektif olarak incelenmiş (122). Atakların çoğu (%82) nötropenik olmayan hastalarda meydana gelmiş ve çoğu

epizot sağlık hizmetiyle ilişkili (% 51) bulunmuş. Bu çalışmada enfeksiyonun en yaygın kaynağı olarak üriner sistem (%34), bunu takiben de solunum sistemi (%23) ve batın (%22) bulunmuştur.

Mesane kanserli radikal sistektomi sonrasında ileal neobladder yapılan hastalarda bakteriüri sık saptanan bir bulgudur, fakat bu hastalarda muhtemelen ileal mukozanın bakterilere karşı mesane mukozasına göre tamamen farklı inflamatuvar yanıtı nedeniyle inflamatuvar bulgular/semptomlar görülmeyebilir (183) .

Ntropenik hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarında semptomlar olmayabilir yada hafif olabilir. Pyri daha nadir saptanır(184).

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık saptanan etkenler gram-negative Enterobacteria türleridir. Üriner stent veya nefrostomi tüpü olan hastalarda ise *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* , *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Klebsiella spp.*, ve *Candida spp.* etken olarak saptanabilir. Bu hastalarda eradikasyon zordur ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür (1).

2.6.9. Diğer Yerler

Ntropenili hastalarda SSS, göz, kalp, kan damarları ve kemik enfeksiyonları nadiren meydana gelir. SSS enfeksiyonları; bakteriyel menenjit ve fungal veya parazitik fokal beyin lezyonlarını içerir. Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda veya intratekal kemoterapinin bir komplikasyonu olarak bakteriyel menenjit meydana gelebilir. Yaygın bakteri ve mantar enfeksiyonu olan hastalarda retinada septik odaklar gözlenebilir. Subklavyen intravasküler cihazlara dair tünel enfeksiyonu bulunan hastalarda klaviküler osteomyelit gelişebilir.

2.7. Solid Organ Tümörlü Hastalarda Antimikrobiyal Direnç

Son yıllarda artan antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir sağlık sorun haline gelmiştir. Bu sorun immün sistemi baskılanmış kanser hastalarında ağır sepsis ve kötü sonuçlar riski yüksek olması nedeniyle daha önemli düzeydedir(4).

Türk Halk Sağlığı 2016 yılı sürveyans verilerine göre lkemizde;

E.coli izolatlarında; GSBL varlığı %47,8, imipenem, meropenem ve ertapenem kolistin dirençleri sırasıyla, %5.2, %3.1, %8.2, %3 olarak bulunmuştur. Çoklu ilaç direnci %25 olarak bulunmuş ve bu izolatlarda kolistin direnci %2.8 olarak bulunmuştur.

K.pneumoniae izolatlarında; imipenem/ meropenem direnci %40.1, ertapenem direnci ise %48.9, kolistin direnci %17.5 olarak saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci ise %46.1 olarak saptanmıştır ve bu izolatların %28.2 kolistin dirençli bulunmuştur. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatında ise kolistin direnci %31.7 olarak saptanmıştır.

P.aeruginosa izolatlarında; piperasilin-tazobaktam direnci %30.1, seftazidim direnci %23.5, sefepim direnci ise %30.5 olarak saptanmıştır. Gentamisin/tobramisin direnci %26.1, amikasin direnci %23.2 siprofloksasin /levofloksasin direnci %37.7, imipenem/meropenem direnci %46.1 olarak saptanmıştır. Kolistin direnci ise %5.2 olarak belirlenmiştir. Çoklu ilaç direnci %32.6 bulunmuştur ve bunların %5.1 kolistin dirençli bulunmuştur.

Acinetobacter spp. izolatlarında; aminoglikozitlerden gentamisin / tobramisin direnci %77.3, amikasin direnci ise %72.4 olarak saptanmıştır. Siprofloksasin/levofloksasin direnci %91.2, imipenem/ meropenem direnci %92.3 ve 2322 izolatta kolistin direnci %6.7 olarak saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci ise %83.5 bulunmuştur ve bunlarda %4 kolistin direnci saptanmıştır.

S.aureus izolatlarında; metisilin direnci %23.6 olarak belirlenmiştir. Siprofloksasin/levofloksasin direnci ise %14.5, olarak saptanmıştır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır.

E.faecalis izolatlarında; ampisilin/amoksisilin direnci %6, gentamisin yüksek düzey direnç %57.2 olarak bulunmuştur. Vankomisin direnci %1.3 olarak tespit edilmiştir. Linezolid direnci ise saptanmamıştır.

E.faecium izolatlarında; ampisilin/amoksisilin direnci %91.6, gentamisin yüksek düzey direnç %61.7 olarak bulunmuştur. Vankomisin direnci %16 ve linezolid direnci ise %1 olarak saptanmıştır.(185) Direnç oranları Tablo 2.1 ve Tablo 2.2 de verilmiştir.

Tablo 2.1. Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç yüzdesi (2016 Türk Halk Sağlığı)

	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
3. Kuşak sefalosporin	%51.1	%68,5	% 23.5	---
Gentamisin	%29.3	% 49.2	% 26.1	%77.3
Amikasin	%8.7	%30	%23.2	%72.4
Siprofloksasin	%54.2	% 62.7	%37.7	%91.2
Levofloksasin	%53.5			
İmipenem	%5.2	%40.1	%46.1	%92.3
Meropenem	%3.1			
Ertapenem	%8.2	%48.9	---	---
Kolistin	%3.0	%17.5	%5.2	% 6.7
Çoklu ilaç direnci	%25	%46.1	%32.6	%83.5

Tablo2.2. Gram pozitif bakterilerde antibiyotik direnç yüzdesi (2016 Türk Halk Sağlığı)

	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>E.faecium</i>
Metisilin direnci	%23.6	---	---
Ampisilin	---	%6	%91.6
Gentamisin	---	%57.2	% 61.7
Siprofloksasin/levofloksasin	%14.5	---	---
Vankomisin	0	%1.3	% 16
Linezolid	0	0	% 1

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) 2019 antibiyotik direnci tehditleri raporuna göre her yıl 2,8 milyondan fazla antibiyotiğe dirençli enfeksiyon meydana gelmekte ve bunun sonucunda 35.000'den fazla insan kaybedilmektedir. Kanser için kemoterapi alan kişiler tedavi sırasında bir enfeksiyon gelişime açısından genellikle risk altındadır ve enfeksiyon bu hastalar için hızla ciddi hale gelebilir.ABD’de bir yılda yaklaşık 650.000 insan ayaktan kemoterapi almaktadır.Bu hastaları korumak için antibiyotik gereklidir(186)

Nötropenik hastalarda mikrobiyolojik kültür sonuçlarından önce uygun, ampirik, antimikrobiyal tedavinin derhal uygulanması bakım standardıdır. Ancak nötropenik hastalarda enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ve antifungal ajanlara direnç önemli bir sorun haline gelmiştir(187). Antimikrobiyal dirençli organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar sıklıkla uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi ve kötü sonuçlarla ilişkilidir(188) Nötropenik hastalarda antimikrobiyal profilaksisi kullanımı gram negatif enfeksiyonlarının sıklığını azaltmakla birlikte gram negatiflerde antibiyotik direncinin artmasına neden olmaktadır(189).

Kanser hastaları önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı(özellikle 3.kuşak sefalosporinler ve karbapenemler), florokinolon profilaksisi alma, son dönem hastalık, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon, uzun süreli veya sık hastaneye yatış, idrar sondası uygulanması, ileri yaş ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü gibi çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu riskini artıracak faktörlerle karşılaşmaktadır. Kemoterapi kullanımı sonrası gelişen mukozit ve bu hastalarda santral venöz kataterlerin yaygın kullanımı gram pozitif kok enfeksiyonlarını artırmaktadır. Gram pozitif organizmalarda ortaya çıkan özellikle *Staphylococcus aureus* da metisilin direnci ve *Enterococcus faecium* da vankomisin direnci ayrıca endişe vericidir(190) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Örneklemi

Ocak 2017 – Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde yatırılarak takip edilen solid organ kanseri patolojik tanısı olan, klinik olarak en az bir enfeksiyon odağı saptanan ve kültür üremesi ile enfeksiyon etkeni belirlenen, hematolojik malignitesi olmayan 273 yetişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2 Verilerin Toplanması

Hastalara ait demografik, klinik , etyolojik , kültür ve antibiyogram, ampirik ve hedef yönelik tedaviler ve sonuçlar ile ilgili veriler elektronik olarak kayıtlı hasta dosyaların retrospektif incelemesi ile elde edilmiştir. Hastalara ait anamnez bilgileri, konsultasyon notları, tetkikleri (kan, mikrobiyoloji, biyokimya, biyopsi), radyolojik görüntü raporları, order bilgileri incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti , solid tümör cinsi, metastaz varlığı, nötropeni durumu, anatomik bariyer bozukluğu varlığı ve nedeni, obstrüksiyon varlığı ve yeri, beslenme durumu, önceden antibiyotik kullanım öyküsü, gag refleks kaybı, enfeksiyon odağı, kültür alınma yeri, kültürde üreyen etkenler ve antibiyogram verileri, ampirik-etkene yönelik tedaviler, tedavi süresi ve sonuçları bir forma kaydedildi.

Ampirik tedavi, etkene yönelik tedavi ve tedavi süreleri hasta order kayıtlarından toplanmıştır. Enfeksiyon odakları için enfeksiyon hastalıkları , göğüs hastalıkları (pnömoniler için) konsültasyon notları incelenmiştir. Tanılar klinisyenler tarafından konulmuş ve mikrobiyoloji tetkikler ile desteklenmiştir. Klinisyenler tarafından kontaminasyon veya kolonizasyon olarak değerlendirilen kültür üremeleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kültür ve duyarlılık testleri Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümünde rutin uygulanan yöntemlerle çalışılmaktadır. Kan kültürleri için BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, US) otomatize kan kültürü cihazları kullanılmaktadır. Mikroorganizma tanımlamaları için Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight [(MALDI-TOF) Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi](Bruker Daltonics, Bremen, Germany) kullanılmaktadır. Duyarlılıklar EUCAST standart disk difüzyon yöntemine göre çalışılmaktadır.

3.3 Tanımlar

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısı ≤ 500 nötrofil/ μL olarak tanımlandı (9).

Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonları iki ayrı kültürde üreme ve klinik olarak enfeksiyon bulguları varsa etken olarak kabul edildi.

MDR suşları, en az 3 antibiyotik sınıfına dirençli olanlar olarak tanımlandı: karbapenemler, üreidopenisilinler, sefalosporinler (seftazidim ve sefepim), monobaktamlar, aminoglikozitler ve florokinolonlar. Ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia* gibi içsel direnç mekanizmalarına sahip mikroorganizmalar MDR olarak tanımlandı (9).

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (versiyon 23) yazılımı kullanıldı. Katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinden kategorik olan değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal olan değişkenler ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin ilişkisi Ki-kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkenin bağımsız değişkenlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bağımlı

değişkenin incelenmesinde “Enter” yöntemi seçilmiştir. Modeldeki değişkenlerin tahmini rölatif risk (Odds oranları;OR) ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplanmıştır. 0,05’in altında olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$).



4. BULGULAR

4.1 Hastaların Özellikleri

Ocak 2017 - Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde yatırılarak takip edilen solid organ kanseri patolojik tanısı olan, klinik olarak en az bir enfeksiyon odağı saptanan ve kültür üremesi ile enfeksiyon etkeni belirlenen, hematolojik malinitesi olmayan 273 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların cinsiyet dağılımı 163 (%59,7) erkek, 110 (%40,3) kadındı. Yaş ortalaması ve standart sapması tüm hastalarda $60,74 \pm 12,36$, median yaş 61,00 , minimum 19, maksimum 86 idi. Erkeklerde yaş ortalaması ve standart sapması $61,26 \pm 12,3$ kadınlarda $59,98 \pm 11,80$ idi. 65 yaş ve üzeri 98 (%35,9) hasta mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet dağılımı.

Özellikler	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min.	Max.
Kadın	59,98 $\pm$ 11,80	60,00	20	85
Erkek	61,26 $\pm$ 12,3	62,00	19	86
Toplam	60,74 $\pm$ 12,36	61,00	19	86

En sık görülen solid tümör tipleri sırası ile akciğer kanseri (71 hasta, %26) , üst gastrointestinal sistem kanseri (39 hasta, %14,3) ve alt gastrointestinal sistem kanseri (38 hasta, %13,9) idi. (Tablo 4.2). Bir hastada alt GiS kanseri ile meme kanseri, bir hastada da genitoüriner ile üst GİS kanseri birlikte vardı. Cinsiyetlere göre ise erkeklerde en sık akciğer kanseri(58 hasta), genitoüriner (24 hasta) ve üst gastrointestinal sistem kanseri (23 hasta) vardı. Kadınlarda ise en sık jinekolojik kanser (22 hasta), alt gastrointestinal sistem kanseri (17 hasta), üst gastrointestinal

sistem kanseri (16 hasta) ve meme kanseri (15 hasta) vardı.(Tablo 4.3). 158 (%57,9) hastada metastaz mevcuttu.

Tablo 4.2. Kanser tipleri dağılımı.

Tümör Tipi	Sayı	Yüzde (%)
Akciğer	71	26,01
Üst GİS	39	14,29
Alt GİS	38	13,92
Baş Boyun	33	12,09
Genitoüriner sistem	27	9,89
Jinekolojik	22	8,06
Meme	15	5,49
Hepatobiliyer sistem	12	4,40
Malign melanom	5	1,83
Sarkoma	3	1,10
Diğer	10	3,66

GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo 4.3. Cinsiyetlere göre kanser tipleri.

Erkek		Kadın	
Tümör Tipi	Sayı	Tümör Tipi	Sayı
Akciğer	58	Jinekolojik	22
Genitoüriner sist.	24	Alt GİS	17
Üst GİS	23	Üst GİS	16
Alt GİS	21	Meme	15
Baş Boyun	21	Akciğer	13
Hepatobiliyer sist.	7	Baş Boyun	12
Malign melanom	2	Hepatobiliyer sist.	5
Sarkoma	1	Genitoüriner sistem	3
Diğer	7	Malign melanom	3
		Sarkoma	2
		Diğer	3

GİS: Gastrointestinal sistem

4.2 Risk Faktörleri

Hastalardan 31'inde (%12,2) nötrojeni mevcuttu (Mutlak nötrofil sayısı<500) ve bu hastalardan 12'si (%4,7) derin nötrojenikti.(Mutlak nötrofil sayısı<100).

Anatomik bariyer bozukluğu 163 hastada (%59,7) vardı. Anatomik bariyer bozukluğunun en sık nedenleri üriner katater uygulanması, vasküler katater uygulanması, cerrahi girişim ve kemoterapiye bağlı mukozit olarak saptandı.

Hastalardan 85'nde (%31,13) solunum yolu, safra yolu, üriner sistem veya gastrointestinal sistemde obstrüksiyon vardı. Üriner sistem obstrüksiyonu 26 hastada, solunum yolu obstrüksiyonu 25 hastada, GİS obstrüksiyonu 17 hastada, safra yolu obstrüksiyonu 17 hastada vardı. 3 hastada ise birden fazla sistemde obstrüksiyon vardı. Bir hastada safra+üriner sistem , bir hastada safra+bağırsak, bir hastada da üriner sistem+bağırsak obstrüksiyonu birlikte vardı.

Hastaların 103'ü (%37,7) enteral yada parenteral beslenme desteği almıştır. 65 (%23,8) hasta en az üç gün total parenteral nütrisyon desteği almıştır. 11 (%4,02) hastada faringeal refleks (gag) kaybı vardı. 151 (%55,31) hastanın son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı.

Hastalarda bulunan tüm risk faktörleri tablo 4.4 de verilmiştir.

Tablo 4.4. Risk faktörleri.

Risk Faktörü	Hasta Sayısı (%)
Nötropeni	31 (11,3)
Anatomik Bariyer Bozukluğu	163 (59,70)
Üriner katater uygulaması	51 (18,68)
Santral venöz katater uygulaması	49 (17,94)
Cerrahi Girişim	40 (14,65)
Kemoterapi (mukozit)	32 (11,72)
Radyoterapi	17 (6,22)
Toraks tüpü	11 (4,02)
Peg tüpü	8 (2,93)
Diğer tıbbi cihazlar/ girişimler	14 (5,12)
Tümöre Bağlı Obstrüksiyon	85 (31,13)
Üriner sistem obstrüksiyonu	28 (10,25)
Solunum yolu obstrüksiyonu	25 (9,15)
Safra yolu obstrüksiyonu	19 (6,95)
Barsak obstrüksiyonu	19 (6,95)
Cerrahi girişim ve cihazlar	42 (15,38)
Stent/Şant	27 (9,89)
Cerrahi alan enfeksiyonu / abse	17 (6,22)
Protez	2 (0,73)
Beslenme durumu	103 (37,72)
GAG refleks kaybı	11 (4,02)
Önceki antibiyotik maruziyeti	151 (55,31)

4.3 Enfeksiyon Odakları

Enfeksiyon odağı olarak en sık 113 (%41,4) kan dolaşımı enfeksiyonu, solunum sistemi enfeksiyonları 112 (%41) ve genitoüriner sistem enfeksiyonları 98 (%35,9) saptandı (Tablo 4.5). Kan dolaşımı enfeksiyonu kaynağı 29 hastada solunum sistemi, 24 hastada genitoüriner sistem, 12 hastada karaciğer-safra yolları,

6 hastada üst GİS, 5 hastada solunum sistemi ile birlikte genitoüriner sistem, 5 hastada deri-yumuşak doku olarak saptanmıştır(Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Enfeksiyon odakları.

Enfeksiyon odağı	Sayı	Yüzde
Kan dolaşımı enfeksiyonu	113	41,39
Primer	24	8,79
Sekonder	89	32,60
Solunum sistemi	112	41,03
Genitoüriner sistem	98	35,90
Deri/yumuşak doku	33	12,09
KC-safra yolları	21	7,69
Üst GİS	21	7,69
Alt GİS/pelvik	5	1,83
Meme	3	1,10
SSS	1	0,37
Birden fazla odak	118	43,22

GİS: Gastrointestinal sistem, KC: karaciğer, SSS: santral sinir sistemi

Tablo 4.6. Kan dolaşımı enfeksiyonuna eşlik eden enfeksiyon odakları.

KDİ Eşlik eden enfeksiyon odağı	Sayı	Yüzde
Solunum sistemi	29	25,66
Genitoüriner sistem	24	21,24
KC-safra yolları	12	10,62
Üst GİS	6	5,31
Deri/yumuşak doku	5	4,42
Solunum sistemi + genitoüriner sistem	5	4,42
Solunum sistemi + üst GİS	2	1,77
Deri/yumuşak doku + üst GİS	2	1,77
Alt GİS/pelvik	1	0,88
Alt GİS/pelvik + genitoüriner sistem	1	0,88
Solunum sistemi + KC-safra yolları	1	0,88
Deri/yumuşak doku + KC-safra yolları + üst GİS	1	0,88
Eşlik eden ikincil odak olmayan	24	21,24
Toplam	113	100

GİS: Gastrointestinal sistem, KC: karaciğer, SSS: santral sinir sistemi

4.4 Mikrobiyolojik Özellikler

Çalışmada 273 hastadan alınan enfeksiyon odağına yönelik alınan çeşitli kültür örneklerinden (114 kan, 91 idrar, 81 balgam/trakeal sekresyon, 30 püy, 7 periton, 2 plevra, 2 katater) toplam 369 izolat elde edilmiştir. En sık *E.coli* (102), *P.aeruginosa* (32), *E.fecalis* (29) tespit edilmiştir. Etkenlerin %63,8 gram negatif bakteri, %27,9 gram pozitif bakteri, %7,5 mantar, %0,5 anaerob bakterilerdi (Tablo 4.7).

Toplam 114 kan kültür örneğinden 137 izolat elde edilmiştir. Kan kültürlerinde en sık izole edilen etkenler *E.coli* (34), *C.albicans* (14), *P.aeruginosa* (11) ve *E.fecalis* (11) olmuştur.

Genitoüriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken *E.coli* (53 , %44,9) idi. Diğer saptanan izolatların sayısı ve yüzdesi ise sırası ile *E.fecalis* (18 , %15,2), *Klebsiella pneumoniae* (10, %8,4), *E.feacium* (8, %6,7), *Pseudomonas aeruginosa* (7, %5,9), *C.albicans* (4, %3,3), non-albicans candida (4, %3,3), diğer etkenler (14, %11,8) idi.

Solunum sistemi enfeksiyonu olan hastalarda saptanan etkenler *E.coli* (23 , %16,9), *Pseudomonas aeruginosa* (14, %10,2), *A.baumannii* (12, %8,8), *S.maltophilia* (9, %6,6), *Klebsiella pneumoniae* (9, %6,6), MSSA (9, %6,6), *E.fecalis* (8, %5,8), *Haemophilus influenzae* (6, %4,4) , *Streptococcus pneumoniae* (5, %3,6), diğer etkenler (41, %30,1) idi.

Karaciğer safra yolu enfeksiyonu olan hastalarda en sık *E.coli* (8, %26,6), *Pseudomonas aeruginosa* (4, %13,3) izole edilmiştir. *E.fecalis*, *E.feacium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter species* ve MSSA dan her biri ikişer (%6,6) hastada saptanmıştır. Daha nadir saptanan diğer etkenlerin toplamı (8, %26,6) idi.

Deri/yumuşak doku enfeksiyonlarında *Pseudomonas aeruginosa* (8, %20,5), *E.coli* (8, %20,5), MSSA (5, %12,8), viridans streptokok (3, %7,6), *E.fecalis* (2, %5,1), *E.feacium* (2, %5,1), *Klebsiella pneumoniae* (2, %5,1), difteroid basil (2, %5,1), diğer etkenler (7, %17,9) izole edilmiştir.

İntraabdominal (üst GİS, alt GİS, pelvik alan) enfeksiyonlarda *E.coli* (9, %25) en sık saptanan izolat olmuştur. *Pseudomonas aeruginosa*, *S.maltophilia* *E.fecalis*, *E.feacium*, MSSA, *C.albicans* her biri %8,5 (3'er izolat) sıklıkla *E.coli*'den sonra en sık saptanan etkenlerdi. Bunlar dışında kalan daha az sıklıkla izole edilen diğer etkenler ise %22,85 (toplam 8 izolat) oluşturmaktaydı.



Tablo 4.7. Enfeksiyon etkenleri.

Etken Mikroorganizma	Sayı	Yüzde (%)
Gram-negatif bakteri	236	63,8
<i>Escherichia coli</i>	102	27,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	8,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26	7,0
<i>A.baumannii</i>	14	3,7
<i>S.maltophilia</i>	14	3,7
<i>Enterobacter spp.</i>	13	3,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	1,6
<i>Acinetobacter junii</i>	4	1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	3	0,8
<i>Serratia marcescens</i>	3	0,8
<i>Acinetobacter species</i>	3	0,8
<i>Morganella morganii</i>	2	0,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,2
<i>Citrobacter braakii</i>	1	0,2
<i>Salmonella spp.</i>	1	0,2
<i>H. parainfluenzae</i>	1	0,2
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1	0,2
<i>Klebsiella species</i>	1	0,2
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1	0,2
<i>A. xylosoxidans</i>	1	0,2
Gram-pozitif bakteri	103	27,9
<i>E.fecalis</i>	29	7,8
<i>E. faecium</i>	21	5,6
<i>S.aureus</i>	21	5,6
Koagulaz-negatif Staf.	9	2,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	1,8
<i>Viridans Streptococcus</i>	6	1,6
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	0,5
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2	0,5
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	0,5
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	0,2
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0,2
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,2
<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	0,2
Anaeroblar	2	0,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0,2
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1	0,2
Mantar	28	7,5
<i>C.albicans</i>	23	6,2
Non-albicans <i>candida</i>	6	1,6
Toplam	369	100

Kültürde üreyen etkenlerin %90 dan daha fazlasının antibiyotik duyarlılık verileri mevcuttu. Mevcut olan duyarlılık verileri üzerinde direnç oranları hesaplanmıştır.

Tüm etkenler arasında en sık izole edilen etken olan *E.coli* de amoksisilin/klavunata %66.6, üçüncü kuşak sefalosporinlere %47.9, piperasilin/tazobaktama %18.4, gentamisine %24.3, siprofloksasine %56.9 direnç saptanmıştır. Karbapenemlerden ertapeneme %3.1 direnç saptanırken imipenem ve meropeneme dirençli izolat saptanmamıştır. Amikasin ve kolistine dirençli izolat görülmemiştir (Tablo 4.8).

K.pneumoniae da amoksisilin/klavunata %52.1, 3. kuşak sefalosporinlere %40, piperasilin/tazobaktama %42.8, gentamisine %23.8, siprofloksasine %48, karbapenemlerden ertapeneme %24, imipeneme %13.6, meropeneme %22.7 direnç saptanmıştır. Kolistin ve amikasin direnç saptanmamıştır (Tablo 4.9).

P.aeruginosa izolatlarından bir tanesinde seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, siprofloksasin ve imipenem direnci saptanmıştır. İki izolatta meropenem direnci saptanmıştır. Kolistin direnci görülmemiştir (Tablo 4.10).

A.baumannii izolatlarında gentamisin direnci %83.3, amikasin direnci %64.2, siprofloksasin direnci %76.9, karbapenem direnci %78.5, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %35.7 ve kolistin direnci %8,3 saptanmıştır (Tablo 4.11).

Gram pozitiflerden en sık saptanan izolat olan *E.fecalis* de ampisilin direnci %3.7, gentamisin direnci %34.7 saptanmıştır. Vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine dirençli izolat görülmemiştir. *E.faecium* izolatlarının tamamı ampisilin dirençliydi. Aminoglikozit direnci % 50 saptanmış. Bir etkende vankomisin direnci saptanmıştır (%4,7). Linezolid direnci saptanmamıştır (Tablo 4.12 ve tablo 4.13). İzole edilen 21 *S.aureus* izolatından 1 tanesi metisilin dirençliydi (metisilin direnci %4.7).

C.albicans izolatlarından 14 izolata flukonazol duyarlılık çalışılmış olup ,13 izolat flukonazole duyarlı saptanmış, bir izolat ise direnç saptanmıştır. Bu izolat aynı zamanda vorikonazol ve kaspofungine de dirençliydi. Non-albicans

candidaların hepsi flukonazol, vorikonazol ve amphoterisin-b ye duyarlı saptanmıştır. İki non-albicans candida izolatında ise kaspofungin direnci saptanmıştır.

Tablo 4.8. *E.coli* antibiyotik direnci.

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli (%)
Amoksisilin/klavunat	90	60	66,6
3. Kuşak sefalosporin	96	46	47,9
Piperasilin/tazobaktam	92	17	18,4
Gentamisin	74	18	24,3
Amikasin	91	0	0
Siprofloksasin	93	53	56,9
Ertapenem	95	3	3,1
İmipenem	95	0	0
Meropenem	92	0	0
Kolistin	68	0	0

Tablo 4.9. *K.pneumoniae* antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli(%)
Amoksisilin/klavunat	23	12	52,1
3. Kuşak sefalosporin	25	10	40,0
Piperasilin/tazobaktam	21	9	42,8
Gentamisin	21	5	23,8
Amikasin	23	0	0
Siprofloksasin	25	12	48,0
Ertapenem	25	6	24,0
İmipenem	22	3	13,6
Meropenem	22	5	22,7
Kolistin	18	0	0

Tablo 4.10. *P.aeruginosa* antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli(%)
Seftazidim	24	1	4,1
Sefepim	22	1	4,5
Piperasilin/tazobaktam	23	1	4,3
Gentamisin	20	1	5
Amikasin	25	1	4
Siprofloksasin	20	1	5
İmipenem	20	1	5
Meropenem	21	2	9,5
Kolistin	19	0	0

Tablo 4.11. *A.baumannii* antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli(%)
Gentamisin	12	10	83,3
Amikasin	14	9	64,2
Siprofloksasin	13	10	76,9
İmipenem	14	11	78,5
Meropenem	14	11	78,5
Kolistin	12	1	8,3
TMP-SXT	14	5	35,7

Tablo 4.12. *E.fecalis* antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli(%)
Ampisilin	27	1	3,7
Vankomisin	27	0	0
Linezolid	25	0	0
Gentamisin	23	8	34,7

Tablo 4.13. *E.faecium* antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Sayı	Dirençli	Dirençli(%)
Ampisilin	21	21	100
Vankomisin	21	1	4,7
Linezolid	21	0	0
Gentamisin	20	10	50

4.5 Tedavi ve Sonuçlar

Kültür sonuçları çıkmadan önce verilen ampirik tedaviler değerlendirildiğinde; 21 (%7,69) hastanın ampirik tedavi almadığı, 84 (%30,76) hastanın üreyen etkenlere karşı yetersiz ampirik tedavi aldığı, 26 (%9,52) hastanın polimikrobiyal etkenlerden sadece birine karşı etkili, 142 (%52,01) hastanın ise üreyen etkenlere karşı etkili ampirik tedavi aldığı saptanmıştır.

Ampirik tedavi olarak 25 hasta ampisilin/sulbaktam, 46 hasta seftrikason, 5 hasta antipseudomonal sefalosporin, 81 hasta piperasilin/tazobaktam, 58 hasta karbapenem (meropenem 28, imipenem 23, ertapenem 7), 42 hasta kinolon (siprofloksasin 7, levofloksasin 27, moksifloksasin 8) almıştır. 30 hasta glikopeptit (vankomisin 25, 5 teikoplanin), 2 hasta linezolid, 1 hasta daptomisin tedavisi almıştır (gram negatif etkili bir antibiyotik ile kombine olarak). Atipik pnömoni için 27 hasta klaritromisin içeren kombine tedavi almıştır. 4 hasta metronidazol içeren kombine tedavi almıştır.

MDR gram negatif bakterileri kaynaklı enfeksiyonu olan hastaların uygunsuz ampirik tedavi alma olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Etkenin MDR gram negatif bakteri olmasına göre ampirik tedavi uygunluğu

MDRGNB varlığı	Uygun ampirik tedavi , sayı (%)	Uygun olmayan ampirik tedavi, sayı (%)	p
Var	11 (19,3)	46 (80,7)	0,000
Yok	131 (60,6)	85 (39,4)	
Toplam	142 (52,0)	131 (48,0)	

MDRGNB: Multidrug-resistant gram negatif basil , *sıra yüzdesi alınmıştır.

Kültür üremesi sonrası etkene yönelik ortalama tedavi süresi 11,2 gün olarak hesaplanmıştır (11,16 ± 5,21 gün).

Enfeksiyon kliniği olan solid tümörlü kanser hastalarında mortalite ile ilişkili faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli lojik regresyon analizi

yapılmıştır. Tek değişkenli analizde mortalite ile hastaların yaşları ($p=0,536$), cinsiyetleri ($p=0,553$) nötrofenik olması ($p=0,370$), gram negatif bakteri enfeksiyonu ($p=0,109$), gram pozitif bakteri enfeksiyonu ($p=0,310$), mantar enfeksiyonu ($p=0,082$) ve polimikrobiyal enfeksiyon olması ($p=0,075$) arasından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Metastatik hastalık varlığı ($p=0,010$), ampirik tedavinin uygunsuz olması ($p=0,024$), MDR gram negatif enfeksiyonu olması ($p=0,024$), kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı ($p=0,002$), birden fazla enfeksiyon odağı olması ($p=0,009$) ve total parenteral nütisyon desteği alması ($p=0,002$) ile mortalite arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Özellikler	Sağ (%)	Ex (%)	Tek değişkenli	
			OR (95% CI)	p
Yaş ≥ 65	68 (37,2)	30 (33,3)	0,846 (0,497-1,438)	0,536
Erkek	107 (58,5)	56 (62,2)	1,170 (0,697-1,963)	0,553
Metastaz varlığı	96 (52,5)	62 (68,9)	2,007 (1,178-3,417)	0,010
Nötrofil < 500	23 (12,6)	8 (8,9)	0,679 (0,291-1,584)	0,370
Gram-negatif	132 (72,1)	73 (81,1)	1,659 (0,893-3,081)	0,109
Gram-pozitif	62 (33,9)	25 (27,8)	0,751 (0,432-1,306)	0,310
Mantar	14 (7,7)	13 (14,4)	2,038 (0,914-4,543)	0,082
Polimikrobiyal	61 (33,3)	40 (44,4)	1,600 (0,954-2,683)	0,075
MDR gram-negatif	31 (16,9)	26 (28,9)	1,992 (1,096-3,620)	0,024
Uygunsuz ampirik tedavi	79 (43,2)	52 (57,8)	1,801 (1,081-3,001)	0,024
KDİ varlığı	64 (35,0)	49 (54,4)	2,222 (1,329-3,716)	0,002
Çoklu enfeksiyon odağı	69 (37,7)	49 (54,4)	1,975 (1,184-3,293)	0,009
TPN alma	33 (18,0)	32 (35,6)	2,508 (1,414-4,448)	0,002

MDR: Multidrug-resistance, KDİ: Kan dolaşımı enfeksiyonu, TPN: Total parenteral nütisyon

Çok değişkenli analizde ise metastaz varlığı ($p=0,005$) ve total parenteral nütisyon desteği alma durumu ($p=0,010$) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Mortalite açısından değerlendirildiğinde metastatik hastalık varlığının 2,30 kat, TPN alma durumunun 2,39 kat mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (Tablo 4.16). Genel mortalite ise %32,96 (273 hastadan 90 hasta) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.16. Mortalite ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Özellikler	Sağ (%)	Ex (%)	Çok değişkenli	
			OR (95% CI)	p
Yaş ≥ 65	68 (37,2)	30 (33,3)	0,993 (0,556-1,775)	0,982
Erkek	107 (58,5)	56 (62,2)	1,404 (0,79-2,495)	0,248
Metastaz varlığı	96 (52,5)	62 (68,9)	2,295 (1,285-4,099)	0,005
Nötrofil < 500	23 (12,6)	8 (8,9)	0,798 (0,308-2,069)	0,642
Gram-negatif	132 (72,1)	73 (81,1)	1,634 (0,580-4,601)	0,352
Gram-pozitif	62 (33,9)	25 (27,8)	0,913 (0,372-2,242)	0,842
Mantar	14 (7,7)	13 (14,4)	1,210 (0,400-3,659)	0,735
Polimikrobiyal	61 (33,3)	40 (44,4)	1,091 (0,532-2,240)	0,812
MDR gram-negatif	28 (15,3)	18 (20,0)	1,568 (0,764-3,219)	0,221
Uygunsuz ampirik tedavi	79 (43,2)	52 (57,8)	1,371 (0,750-2,506)	0,306
KDİ varlığı	64 (35,0)	49 (54,4)	2,120 (0,993-4,526)	0,052
Çoklu enfeksiyon odağı	69 (37,7)	49 (54,4)	1,057 (0,492-2,273)	0,887
TPN alma	33 (18,0)	32 (35,6)	2,386 (1,267-4,496)	0,007

MDR: Multidrug-resistance, KDİ: Kan dolaşımı enfeksiyonu, TPN: Total parenteral nütrisyon

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda en sık enfeksiyon odakları olarak kan dolaşımı enfeksiyonu (%41,4), solunum sistemi enfeksiyonları (%41) ve genitoüriner sistem enfeksiyonları (%35,9) saptanmıştır. Kan dolaşımı enfeksiyonu olan 113 hastadan 89 hastada KDI kaynağını tespit ettik. Kaynak en sık solunum sistemi enfeksiyonları (%32,5), genitoüriner sistem enfeksiyonları (%26,9) ve karaciğer safra yolu enfeksiyonları (%13,4) idi. M. Anatoliotaki ve ark. yaptığı çalışmada KDI kaynağını %34 üriner sistem, %23 solunum sistemi ve %22 abdomen, %15 katater ilişkili enfeksiyon olarak bildirmişlerdir (122). Mar Marin ve ark. yaptığı çalışmada ise KDI kaynağı %21 safra yolları, %19.5 abdomen, %17 üriner sistem, %11 solunum sistemi olarak bildirmişlerdir (9).

Kanser hastalarında santral venöz katater kullanımı, kemoterapi tedavileri ve kinolon profilaksisi gibi nedenler enfeksiyon etkenlerini gram negatiflerden gram pozitifler kaydırmıştır. Fakat son 20 yılda tekrar gram negatiflerin baskın hale geldiği görülmektedir. 2008 ve sonrası dönemde yayınlanan çalışmaların bir derlemesinde kanser hastalarında bakteriyemide en sık izole edilen mikroorganizmaların gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir (191). Utku Dilli Dönem ve ark. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları çalışmalarında solid organ kanserli hastaların kültür örneklerini incelemişler ve 73 izolatın %61,6 Gram negatif bakteriler tespit etmişlerdir. İzolatların %45,2 *E.coli*, %28,7 KNS oluşturmaktadır (120). Yine bizim merkezimizde 2013 yılında yapılan, Oktay yapıcı ve ark. solid tümörlü olgularda febril nötropeni ataklarını inceledikleri çalışmada patojenleri %73.6 gram negatif bakteri, %15,7 gram pozitif bakteri ve %10,5 mantar olarak bildirmişlerdir (192). George Samonis ve ark. yaptığı çalışmada izole edilen patojenlerin %65 gram negatif bakteriler olduğunu bildirmiştir (193). Bizim çalışmamızda da en sık gram negatif bakteriler izole edilmiştir. İzolatların %63,8'i gram negatif bakteriler, %27,9'u gram pozitif bakteriler, %7,5'i kandidalar, %0,5'i anaerob bakteriler oluşturmaktaydı. Bölgesel

epidemioloji göre değişmekle birlikte son yıllarda kanser hastalarında enfeksiyon etkenlerinin gram negatif bakterilere kaydığı söylenebilir.

Çalışmamızda *E.coli* izolatlarının kinolon, 3.kuşak sefalosporin, gentamisin ve ertapenem dirençlerini sırasıyla %56,9, %47,9, %24,3, %3,1 olarak saptadık. Amikasin, meropenem ve imipenem dirençli suş saptamadık. Ülkemiz genel popülasyonda ise kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozitlerden amikasin, gentamisin ve karbapenem direnci sırası ile %54,5, %51, %8,7, %29,3, %5 olarak bildirilmiştir (185). Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde ortalama kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozit ve karbapenem direncileri ise sırasıyla %21, %12,4, %10,4, %0,1 olarak bildirilmiştir (194). *E.coli* izolatlarımızda kinolon ve 3.kuşak sefalosporin direnci ülkemiz genel popülasyonu ile benzer, AB ülkeleri ortalamasına göre daha daha yüksekti. Aminoglikozit ve karbapenem direnci ise ülkemiz genel popülasyonun göre düşük, AB ülkeleri ortalamasına göre daha yüksekti.

K.pneumoniae izolatlarında kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozitlerden amikasin, gentamisin, karbapenemlerden ertapenem, imipenem ve meropenem dirençleri sırasıyla %48, %40, %0, %23,8, %24, %13,6, %22,7 olarak tespit ettik. Ülkemiz genel popülasyonda ise kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozitlerden amikasin, gentamisin, karbapenem direnci sırası ile %62,7, %68,5, %30, %49,2, %40,1 olarak bildirilmiştir (185). AB ülkeleri kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozit ve karbapenem direnci ortalaması sırası ile ise %24,6, %25,7, %19, %6,1 olarak bildirilmiştir (194). *K.pneumoniae* izolatlarımızda kinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozit ve karbapenem direncimiz ülkemiz sürveyans verilerine göre daha düşük, AB ülkeleri ortalamalarına göre ise daha yüksekti.

Otuziki *P.aeruginosa* izolatımızdan 25 izolatın duyarlılık verileri mevcuttu. Sadece 1 izolatta seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, siprofloksasin ve karbapenem direnci vardı. Bu antibiyotiklere direnç yaklaşık %5 idi. 2 izolat meropenem (%9,5) dirençliydi. Ülkemiz genel popülasyonunda seftazidim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, kinolon ve karbapenem direnci sırası ile %23,5, %30,1, %26,1, %37,7, %46,1 olarak bildirilmektedir (185). AB

lkeleri ortalamasında ise seftazidim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, kinolon ve karbapenem direnci sırası ile %13, %16,3, %10, %15, %10 olarak hesaplanmıştır (194). *P.aeruginosa* izolatamızda antimikrobiyal direnç oranını ülkemiz ve AB lkeleri ortalamasına göre daha düşük bulduk.

A.baumannii izolatlarımızda florokinolon, aminoglikozitlerde amikasin, gentamisin, karbapenem ve kolistin direnci sırası ile %76,9, %64,2, %83,3, %78,5, %8,3 idi. Ülkemiz genel popülasyonunda ise florokinolon, aminoglikozitlerde amikasin, gentamisin, karbapenem ve kolistin direnci sırası ile %91,2, %72,4, %77,3, %92,3, %6,7 olarak bildirilmiştir (185). AB lkeleri ortalamasında ise florokinolon, aminoglikozit ve karbapenem direnci sırası ile %39, %35,2, %35,1 olarak bildirilmiştir (194). *A.baumannii* izolatlarımızda florokinolon, karbapenem direnci ülkemiz verilerinde göre düşük, aminoglikozit ve kolistin direnci benzer bulunmuştur. AB lkeleri ortalamasına göre ise florokinolon, aminoglikozit ve karbapenem direncimiz daha yüksekti.

Carlota Gudiol ve ark. kanser hastalarında bakteriyemi epizodlarının %13,7'sinin bir MDR gram negatif bakterilerden kaynaklandığını bildirmiştir (4). Bizim alışmamızda enfeksiyon epizodlarının %20,8'i MDR gram negatif bakterilerden kaynaklanıyordu.

21 *S.aureus* izolatından sadece bir izolat metisilin dirençliydi (MRSA %4,7). Vankomisin, teikopelanin, linezolid direnci saptamadık. Ülkemiz verilerinde göre MRSA sıklığı %23,6 olarak bildirilmiştir ve vankomisin, teikopelanin, linezolid dirençli suş bildirilmemiştir (185). AB lkeleri MRSA yüzdesi ortalaması ise %13,7 (%1,2-%50,5) olarak bildirilmiştir (194). MRSA sıklığımız ülkemiz ve AB lkeleri ortalamasına göre daha düşüktü.

E.fecalis izolatlarımızda ampisilin direnci %3,7, gentamisine yüksek düzeyde direnç %34,7 olarak saptandı. Vankomisine dirençli izolatımız yoktu. *E.faecium* izolatlarımızda ise ampisilin direnci %100, gentamisine yüksek düzeyde direnç %50, vankomisin direnci %4,7 olarak tespit ettik. Ülkemiz verilerine göre *E.fecalis* izolatlarında ampisilin, gentamisin, vankomisin dirençleri sırası ile %6, %57,2, %1,3 olarak, *E.faecium* izolatlarında ise %91,6, %61,7, %16 olarak bildirilmiştir (185). AB lkerinde ise *E.faecium* izolatlarında yüksek düzey

gentamisin direnci %30,5 (%12,5-%56,3), vankomisin direnci %11,8 (%0-%46,3) olarak bildirilmiştir (194).

Son yıllarda artan antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 yılı verileri Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARSS-Net) 2016 yılı verileri karşılaştırıldığında hem gram negatiflerde hem de gram pozitiflerde ülkemizin antimikrobiyal direnç oranı AB ülkeleri ortalamasının üzerindedir. Bizim izolatlarımız ise antibiyotik direnç oranları ülkemiz göre benzer veya daha düşük, AB ülkeleri ortalamasına göre daha yüksekti (185,194) .

Tek değişkenli analizde mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip faktörleri metastatik hastalık varlığı ($p=0,010$), ampirik tedavinin uygunsuz olması ($p=0,024$), MDR gram negatif enfeksiyonu olması ($p=0,024$), kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı ($p=0,002$), birden fazla enfeksiyon odağı olması ($p=0,009$) ve total parenteral nütrisyon desteği alması ($p=0,002$) idi. Çok değişkenli analizde ise metastatik hastalık varlığı ($p=0,005$) ve total parenteral nütrisyon desteği alma durumunu ($p=0,010$) mortalite ile ilişkili faktörler olarak tespit ettik. Yaş, cinsiyet, nötropeni varlığı, etkenin gram negatif, gram pozitif, kandida yada polimikrobiyal enfeksiyon olması ile mortalite arasında ilişki saptamadık.

M. Anatoliotaki ve ark. yaptığı çalışmada uygunsuz ampirik tedavi, nötropeni ve şok kliniği olmasını mortalite ile ilişkili faktörler olarak bildirmişler (122). Carlota Gudiol ve ark. MDR gram negatif enfeksiyonu olan hastaların daha sık yetersiz ampirik tedavi aldıklarını ve MDR gram negatif enfeksiyonlarının mortaliteyi artırdığını bildirmişlerdir (4). M. Ortega ve ark. mortalite için iki ana bağımsız risk faktörü şok (OR: 10.28, $P < 0.001$) ve uygun olmayan ampirik tedavi (OR: 4.83, $P < 0.001$) olarak bildirmişlerdir. Antibiyotiğe dirençli bir suşun izolasyonu, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını fakat dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlarda uygun olmayan ampirik tedavi daha sık olarak bildirmişlerdir (195). C. Peña ve ark. GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonu olan deneklerin yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi almalarının daha olası olduğunu ve bu grupta erken ve genel ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (196).

6. SONUÇLAR

Ocak 2017 – Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde yatırılarak takip edilen solid organ kanseri patolojik tanısı olan, klinik olarak en az bir enfeksiyon odağı saptanan ve kültür üremesi ile enfeksiyon etkeni belirlenen , hematolojik malignitesi olmayan 273 yetişkin hasta retrospektif olarak incelendi.

1. En sık görülen tümör tipleri tipleri sırası ile akciğer kanseri (71 hasta %26) , üst gastrointestinal sistem kanseri (39 hasta %14,3) ve alt gastrointestinal sistem kanseri (38 hasta %13,9) olarak saptandı. Erkeklerde en sık görülen tümör tipleri akciğer kanseri (58 hasta), genitoüriner sistem (böbrek, mesane, prostat) kanseri (24 hasta), üst GİS kanseri (23 hasta) idi. Kadınlarda en sık görülen tümör tipi ise jinekolojik tümörler (22 hasta), alt GİS kanseri (17 hasta) ve üst GİS (16 hasta) kanseri idi.

2. 31 (%11,3) hastada nötropeni, 163 (%59,7) hastada anatomik bariyer bozukluğu, 85 (%31,1) hastada tümöre bağlı obstrüksiyon, 42 hastada cerrahi girişim yada cihaz (stent, şant, protez), 103 (%37,7) hastada beslenme bozukluğu 11 (%4) hastada GAG reflek kaybı ve 151 (%55,3) hastada önceden antibiyotik kullanım öyküsü gibi solid tümörlü kanser hastalarında enfeksiyona yatkınlık oluşturarak risk faktörleri vardı.

3. Enfeksiyon odağı olarak 113 (%41,4) hastada kan dolaşımı enfeksiyonu, 112 (%41) hastada solunum sistemi enfeksiyonları, 98 (%35,9) hastada genitoüriner sistem enfeksiyonları, 33 (12,1) hastada deri/yumuşak doku enfeksiyonu, 21 (%7,7) hastada karaciğer-safra yolları enfeksiyonu, 21 (%7,7) hastada üst gastrointestinal sistem enfeksiyonu, 5 (%1,8) hastada alt gastrointestinal sistem/pelvik enfeksiyon, 3 (%1,1) hastada meme enfeksiyonu, 1 (%0,4) hastada SSS enfeksiyonu saptandı. 118 hastada birden fazla enfeksiyon odağı saptanmıştır.

4. Kan dolaşımı enfeksiyonu olan 113 hastanın 89'unda sekonder bir enfeksiyon kaynağı vardı. Kan dolaşımı enfeksiyonu kaynağı en sık solunum sistemi, genitoüriner sistem ve karaciğer-safra yolları olarak saptandı.

5. 273 hastanın çeşitli kültürlerinden(114 kan, 91 idrar, 81 balgam/trakeal sekresyon, 30 püy, 7 periton, 2 plevra, 2 katater) toplam 369 izolat elde edildi. En sık *E.coli* (102), *P.aeruginosa* (32), *E.fecalis* (29) tespit edildi. Etkenlerin %63.8 gram negatif bakteri, %27,9 gram pozitif bakteri, %7,5 mantar, %0,5 anaerob bakteriler oluşturmaktaydı.

6. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde metastatik hastalık varlığı, ampirik tedavinin uygunsuz olması, MDR gram negatif bakteri etken olduğu enfeksiyonlar, kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı, birden fazla enfeksiyon odağı olması ve total parenteral nütrisyon desteği alması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de ise metastaz varlığı ve total parenteral nütrisyon desteği alma durumu ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Öneriler;

1. Hematolojik malignitelerde enfeksiyonlar iyi çalışılmış olmasına karşinsolid organ maliniteli hastalarda enfeksiyonlarla ilgili çalışmalar azdır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2. Antimikrobiyal direnç küresel halk sağlığını tehdit eden önemli bir problem olup direnç gelişimini en aza indirmek için epidemiyolojik veriler doğrultusunda antibiyotik kullanım stratejileri geliştirilmelidir.

3. Solid tümörlü kanser hastalarında enfeksiyon için risk faktörleri, enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenleri, yerel direnç oranları göz önünde bulundurarak uygun ampirik antibiyotik tedavinin düzenlenmesi önerilir.

7. ÖZET

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında en sık görülen komplikasyonlardır. Altta yatan malignite ve tedavi için kullanılan çeşitli modalitelerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. kanser hastaları genellikle ilerleyen katabolik bir durum, yetersiz beslenme, ciltte ve mukozal yüzeylerde ülser edici lezyonlar, obstruksiyon, invazif prosedürler, kalıcı cihazlar ve kemoterapi, radyasyon ve / veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immün baskılama nedeniyle enfeksiyon geliştirmeye yatkındırlar. Sağkalımdaki büyük gelişmelere rağmen, enfeksiyonlar kanser hastalarında hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Bu çalışmada solid tümörlü kanser hastalarında enfeksiyonlar için risk faktörleri , enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, antibiyotik tedavisi ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ocak 2017 – Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde yatırılarak takip edilen solid organ kanseri patolojik tanısı olan, klinik olarak en az bir enfeksiyon odağı saptanan ve kültür üremesi ile enfeksiyon etkeni belirlenen , hematolojik malinitesi olmayan 273 yetişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

En sık görülen tümör tipleri tipleri sırası ile akciğer kanseri (71 hasta %26), üst gastrointestinal sistem kanseri (39 hasta %14,3) ve alt gastrointestinal sistem kanseri (38 hasta %13,9) olarak saptanmıştır. 31 (%11,3) hastada nötropeni, 163 (%59,7) hastada anatomik bariyer bozukluğu, 85 (%31,1) hastada tümöre bağlı obstrüksiyon, 42 (%15,4) hastada cerrahi girişim yada cihaz (stent, şant, protez), 103 (%37,7) hastada beslenme bozukluğu 11 (%4) hastada gag refleks kaybı ve 151 (%55,3) hastada önceden antibiyotik kullanım öyküsü gibi solid tümörlü kanser hastalarında enfeksiyona yatkınlık oluşturarak risk faktörleri vardı. Enfeksiyon odağı olarak en sık 113 (%41,4) hastada kan dolaşımı enfeksiyonu, 112 (%41) hastada

solunum sistemi enfeksiyonları, 98 (%35,9) hastada genitoüriner sistem enfeksiyonları saptanmıştır. 273 hastanın çeşitli kültürlerinden(114 kan, 91 idrar, 81 balgam/trakeal sekresyon, 30 pü, 7 periton, 2 plevra, 2 katater) toplam 369 izolat elde edildi. En sık *E.coli* (102), *P.aeruginosa* (32), *E.fecalis* (29) tespit edildi. Etkenlerin %63.8 gram negatif bakteri, %27,9 gram pozitif bakteri, %7,5 mantar, %0,5 anaerob bakteriler oluşturmaktaydı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde metastatik hastalık varlığı, ampirik tedavinin uygunsuz olması, MDR gram negatif bakteri etken olduğu enfeksiyonlar, kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı, birden fazla enfeksiyon odağı olması ve total parenteral nütrisyon desteği alması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de ise metastaz varlığı ve total parenteral nütrisyon desteği alma durumu ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Solid tümörlü kanser hastalarında enfeksiyon için risk faktörleri, enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenleri, yerel direnç oranları göz önünde bulundurarak uygun ampirik antibiyotik tedavinin düzenlenmesi önerilir. Antimikrobiyal direnç küresel halk sağlığını tehdit eden önemli bir problem olup direnç gelişimini en aza indirmek için epidemiyolojik veriler doğrultusunda yeni antibiyotik kullanım stratejileri geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Solid tümör, kanser, enfeksiyon, antimikrobiyal direnç

8. ABSTRACT

Infections are the most seen complications in cancer patients. They occur as a result of underlying malignancy and various treatment modality. Cancer patients are tend to develop infection due to an ongoing catabolic situation, malnutrition, ulserative lesions on epidermal and mucosal surfaces, obstructions, invasive procedures, permanent devices, chemotherapy, radiotherapy or malignancys' itself. Despite the great developments in survival, infections are still an important cause of mortality and morbidity in cancer patients.

In this study, risk factors, infection sites, distribution of infection factors, antibiogram sensitivities, antibiotic treatment and results of infections in cancer patients with solid tumors are evaluated retrospectively. Among 273 adult patients who were followed up as indoor patients in Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine, Medical Oncology Clinic between January 2017 and September 2019, patients with pathological diagnosis of solid tumor who hasn't got a hematologic malignancy, with at least one clinically detected infection site, whose infection factor has been isolated with cultur were included in the study and evaluated retrospectively.

The most common tumor types are found as lung cancer (71 patients %26,0), upper gastrointestinal tract cancer (39 patients %14,3), and lower gastrointestinal tract cancer (38 patients %13,9), respectively. The risk factors that can create a predisposition to infections in patients with solid tumors were found neutropenia in 31 patients (%11,3), distrupction of anatomic barrier in 163 patiens (%59,7), obstruction due to tumor in 85 patients (%31,1), surgery or devices like stents, shunts, prostheses in 42 patients (%15,4), malnutrition in 103 patients (%37,7), loss of the gag reflex in 11 patients (%4,0), and prior antibiotic usage in 151 patients (%55,3). The most common infection sites are found as bloodstream

infections in 113 patients (%41,4), respiratory tract infection in 112 patients (%41,0), and genitourinary tract infection in 98 patients (%35,9). In total 369 isolates were extracted from various cultures of 273 patients (114 from blood, 91 from urine, 81 from sputum/tracheal secretion, 30 from pus, 7 from peritoneum, 2 from pleura, 2 from catheter). The most common pathogens are detected as *E.coli* (102), *P.aeruginosa* (32), *E.fecalis* (29). The percentages of types of causative agents are %63,8 for gram-negative bacteria, %27,9 for gram-positive bacteria, %7,5 for fungus, and %0,5 for anaerobic bacteria.

In univariate logistic regression analysis, presence of metastasis, inappropriate empirical treatment, having infections which MDR gram-negative bacteria is the causative agent, presence of bloodstream infection, having more than one infection sites and getting total parenteral nutritional support are found significantly associated with mortality. In multivariate logistic regression analysis, the association between mortality and presence of metastasis, getting total parenteral nutritional support are found independently significant.

Considering the infection sites, causative infection agents, and local antimicrobial resistance rates, appropriate empirical antibiotic treatment is suggested in infections of cancer patients with solid tumor. Antimicrobial resistance is a global problem who threatens the public health, so appropriate antibiotic usage strategies should be developed in line with epidemiological data in order to minimise the development of resistance.

Keywords: Solid tumor, cancer, infection, antimicrobial resistance

9. KAYNAKLAR

1. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infectious diseases and therapy* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Nov 20];6(1):69–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160269/>
2. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence* [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2021 Nov 20];7(3):298. Available from: <https://pmc/articles/PMC4871686/>
3. Slavova-Azmanova N, Haddow L, Hohnen H, Coombs G, Robinson JO, Ives A. Admissions for antibiotic-resistant infections in cancer patients during first year of cancer diagnosis: a cross-sectional study. *Internal medicine journal* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Nov 20];47(11):1306–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105268/>
4. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2021 Nov 19];66(3):657–63. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/66/3/657/731387>
5. Rolston KVI, Nesher L, Tarrand JT. Current Microbiology of Surgical Site Infections in Patients with Cancer: A Retrospective Review. *Infectious diseases and therapy* [Internet]. 2014 Dec 18 [cited 2021 Nov 20];3(2):245–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403432/>
6. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine* [Internet]. 2004 Aug [cited 2021 Nov 19];10(8):789–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286780/>
7. Cancer Statistics - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2021 Nov 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
8. 2017 Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
9. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors: Epidemiology, Antibiotic Therapy, and Outcomes in 528 Episodes in a Single Cancer Center. *Medicine* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];93(3):143–9. Available from: <https://pmc/articles/PMC4632909/>
10. Hunis AP. Infections in Patients with Solid Tumors. *medicalandresearch.com* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 7];2. Available from: https://www.medicalandresearch.com/assets/articles/documents/DOCUMENT_20211126204601.pdf

11. Cancer Classification | SEER Training [Internet]. [cited 2021 Nov 19]. Available from:
https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html#mixed_types
12. Cancer Types by Site | SEER Training [Internet]. [cited 2021 Nov 19]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/site.html>
13. Chmielowski B, Territo M. Manual of Clinical Oncology, 8th edition. 8th ed. 27–51.
14. Coote J, Joyner M. Is precision medicine the route to a healthy world? *Lancet*. 2015;385:1617.
15. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian S v., Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2021 Nov 19];372(23):2243–57. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmsr1501341>
16. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001 411:6835 [Internet]. 2001 May 1 [cited 2021 Nov 19];411(6835):342–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/35077213>
17. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1995 May 4 [cited 2021 Nov 19];332(18):1181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7700310/>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2021 Nov 19];144(5):646–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
19. Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015 518:7540 [Internet]. 2015 Feb 25 [cited 2021 Nov 19];518(7540):495–501. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature14169>
20. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. In: Henry NL SPHIFJRSM, editor. Abeloff's Clinical Oncology. 8th ed. 2020.
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2018 Jan [cited 2021 Nov 19];68(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313949/>
22. Kozan R, Yavuz Tokgöz V. Türkiye'de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı.
23. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Apr 20 [cited 2021 Nov 19];28(12):2114. Available from: [/pmc/articles/PMC2860409/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/202860409/)

24. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Prostate Cancer. In: Nelson WG, Antonarakis ES, Carter HB, de Marzo AM DT, editors. Abeloff's Clinical Oncology. 8th ed. Philadelphia; 2020. p. 1401–1401.
25. Yılmaz B., Sarıkaya D. Incidence and Risk Factors for Prostate Cancer. *Türkiye Klinikleri Medical Oncology* . 2017;10:4–4.
26. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Nov 19];68(5):885–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791513/>
27. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate* [Internet]. 1983 [cited 2021 Nov 19];4(5):473–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6889192/>
28. Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen Action and Metabolism in Prostate Cancer. *Molecular and cellular endocrinology* [Internet]. 2012 Sep 5 [cited 2021 Nov 19];360(0):3. Available from: [/pmc/articles/PMC4124858/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2244858/)
29. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. In: Araujo LH HLMRSKX-WMCD, editor. Abeloff's Clinical Oncology. 8th ed. Philadelphia; 2020. p. 1108–9.
30. Samet JM. Smoking kills: experimental proof from the Lung Health Study. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2021 Nov 19];142(4):299–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710963/>
31. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* [Internet]. 2009 Jun [cited 2021 Nov 19];64(3):301–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004519/>
32. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* [Internet]. 2007 [cited 2021 Nov 19];132(3 Suppl):234S–242S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873171/>
33. Board RE, Thatcher N, Lorigan P. Novel therapies for the treatment of small-cell lung cancer: a time for cautious optimism? *Drugs* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 19];66(15):1919–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17100404/>

34. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 19];1(3):270–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17409868/>
35. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abelloff's Clinical Oncology, 8th edition. Colorectal Cancer. In: Lawler M, Johnston B, van Schaeybroeck S, Salto-Tellez M, Wilson R, Dunlop M, et al., editors. Abelloff's Clinical Oncology. 8th ed. Philadelphia; 2020. p. 1219–21.
36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Nov 19];67(1):7–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387>
37. OKYAY P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Medical Oncology - Special Topics* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 19];11(4):1–6. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-kolorektal-kanser-epidemiyolojisi-83703.html>
38. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Nov 19];257(3):674–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829538/>
39. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 19];377(9783):2103–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641636/>
40. Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Capocaccia R, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Nov 19];15(1):23–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314615/>
41. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Jul 20 [cited 2021 Nov 19];32(21):2240–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687833/>
42. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abelloff's Clinical Oncology, 8th edition. Melanoma. In: Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L, editors. Abelloff's Clinical Oncology. 8th ed. Philadelphia; 2020. p. 1034.

43. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *International journal of cancer* [Internet]. 2012 Sep 15 [cited 2021 Nov 19];131(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539073/>
44. Hodis E, Watson IR, Kryukov G v., Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2021 Nov 19];150(2):251–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817889/>
45. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Carcinoma of the Bladder. . In: Smith AB, Balar AV, Milowsky MI, Chen RC, editors. Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia; 2020. p. 1382.
46. Moore LE, Baris DR, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Karagas MR, Schwenn MR, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2021 Nov 19];32(2):182. Available from: [/pmc/articles/PMC3026839/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683939/)
47. Narter KF, Şahin C. Screening for Bladder Cancer: Reliability and Limitations. *Üroonkoloji Bülteni* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2021 Nov 19];14(1):38–45. Available from: <https://avesis.acibadem.edu.tr/yayin/6cf0e7c5-bb2e-40f5-a35f-69696a849156/screening-for-bladder-cancer-reliability-and-limitations>
48. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar A v., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 May 7 [cited 2021 Nov 19];387(10031):1909–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/>
49. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2021 Nov 19];19(3):666–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/>
50. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *The Journal of urology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Nov 19];196(4):1021–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317986/>
51. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Cancer of the Kidney. . In: McNamara MA, Zhang T, Harrison MR, George DJ, editors. Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia; 2020. p. 1361.
52. Steinbach F, Novick AC, I N C HZ, Miller DP, Williams RD, Lund G, et al. TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: A MULTICENTER STUDY. *AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION INC.* 1995;153:1812–6.

53. Porta C, Chiellino S. ASSURE vs. S-TRAC: conflicting results of adjuvant treatments for kidney cancer in the era of targeted agents and genomics. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Nov 19];4(Suppl 1). Available from: [/pmc/articles/PMC5104625/](https://pmc/articles/PMC5104625/)
54. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Cancer of the Stomach. . In: Ku GY, Ilson DH, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. Philadelphia; 2020. p. 1197–8.
55. ALACALI M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma. *Ankara Medical Journal* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Nov 19];12(4):195–8. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/amj/21476>
56. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of surgery* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 19];232(3):353–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973385/>
57. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 May 31 [cited 2021 Nov 19];366(22):2074–84. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1112088>
58. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Cancer of the Endocrine System. In: Asban A, Patel AJ, Reddy S, Wang T, Balentine CJ, Chen H, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. Philadelphia; 2020. p. 1074–6.
59. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*. 2006;13(2):119–28.
60. Leennhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European journal of endocrinology* [Internet]. 2004 Feb [cited 2021 Nov 19];150(2):133–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763910/>
61. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Nov 19];26(1):1–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/>
62. Chen H, Pinchot SN, Kunnimalaiyaan M, Sippel RS. Medullary thyroid carcinoma: Targeted therapies and future directions. *Journal of Oncology*. 2009;
63. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *The Surgical clinics of North America* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Nov 19];89(5):1193–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836492/>

64. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology, 8th edition. Cancer of the Central Nervous System. In: Dorsey JF, Salinas RD, Dang M, Alonso-Basanta M, Judy KD, Maity A, et al., editors. Abeloff's Clinical Oncology. 8th ed. Philadelphia; 2020. p. 906–7.
65. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Nov 19];114(2):97–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618441/>
66. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-oncology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Nov 19];18(suppl_5):v1–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475809/>
67. Cohen ME, Duffner PK. Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part I: Pathologic consequences and potential for oncogenesis. *Pediatric neurology* [Internet]. 1991 [cited 2021 Nov 19];7(3):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1878094/>
68. Duffner PK, Krischer JP, Horowitz ME, Cohen ME, Burger PC, Friedman HS, et al. Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *Annals of neurology* [Internet]. 1998 Sep [cited 2021 Nov 19];44(3):313–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749596/>
69. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Lynda Lee Garafano R. Laparoscopy as the Primary Modality for the Treatment of Women with Endometrial Carcinoma. 2001;
70. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 19];44(6):808–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378136/>
71. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Nov 19];127(1):27–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750260/>
72. Ovarian Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
73. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawnay A, Habib M, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jun

- 20 [cited 2021 Nov 19];33(18):2062–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964255/>
74. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2016 Jul [cited 2021 Nov 19];66(4):271–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27253694/>
 75. Rubin P, Williams J, Okunieff P. Statement of the clinical oncologic problem. In: Rubin P, editor. *Clinical oncology*. 1st ed. 2001. p. 31.
 76. DeVita VT, DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*.
 77. 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. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2002 Mar 15 [cited 2021 Nov 20];34(6):730–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/6/730/383556>
 78. David Schlossberg. Infections in patients with neoplastic disease. In: Amar Safdar, Donald Armstrong, editors. *Clinical Infectious Disease*. 2nd ed. 2015. p. 558–62.
 79. Tverdek FP, Rolston K v., Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Nov 20];32(8):722–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307520/>
 80. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine* [Internet]. 1966 [cited 2021 Nov 20];64(2):328–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5216294/>
 81. Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infection control and hospital epidemiology* [Internet]. 1993 Jun [cited 2021 Nov 20];14(6):320–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8360462/>
 82. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 20];18(16):3038–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944139/>
 83. Kern W v. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2021 Nov 20];42(4):533–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421798/>
 84. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of*

- America [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Nov 20];52(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>
85. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2021 Nov 20];31(6):794–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319691/>
 86. Rolston KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 20];29(3):515–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10530438/>
 87. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Nov 20];35(7):451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279208/>
 88. Rolston KVI, Mihu C, Tarrand JJ. Current microbiology of percutaneous endoscopic gastrostomy tube (PEG tube) insertion site infections in patients with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Nov 20];19(8):1267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553315/>
 89. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature reviews Cancer* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 20];4(4):277–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057287/>
 90. van Vliet MJ, Harmsen HJM, de Bont ESJM, Tissing WJE. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *PLOS Pathogens* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 20];6(5):e1000879. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000879>
 91. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, Al-Ghalith GA, Bruley Des Varannes S, Massart S, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Nov 20];42(5):515–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147207/>
 92. Castagnola E, Ruberto E, Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2021 Nov 20];22(25):5853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932220/>
 93. bin Nafisah S, Ahmad M. Ommaya reservoir infection rate: a 6-year retrospective cohort study of Ommaya reservoir in pediatrics. *Child's Nervous System*. 2015 Jan 1;31(1):29–36.

94. CDC, Nceqid, DHQP. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2021;
95. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, et al. The Burden of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection among Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 20];36(2):119–24. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/burden-of-mucosal-barrier-injury-laboratoryconfirmed-bloodstream-infection-among-hematology-oncology-and-stem-cell-transplant-patients/8B77026BA783A9DF01C2CB7CC0E6DD9A>
96. Epstein L, See I, Edwards JR, Magill SS, Thompson ND. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI): Descriptive Analysis of Data Reported to National Healthcare Safety Network (NHSN), 2013. *Infection control and hospital epidemiology* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 20];37(1):2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557152/>
97. Zakhour R, Hachem R, Alawami HM, Jiang Y, Michael M, Chaftari AM, et al. Comparing catheter-related bloodstream infections in pediatric and adult cancer patients. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Nov 20];64(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409898/>
98. Bahu R, Chaftari AM, Hachem RY, Ahrar K, Shomali W, el Zakhem A, et al. Nephrostomy Tube Related Pyelonephritis in Patients with Cancer: Epidemiology, Infection Rate and Risk Factors. *The Journal of Urology*. 2013 Jan 1;189(1):130–5.
99. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Journal of surgical oncology* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Nov 20];96(6):507–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708508/>
100. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2006 May [cited 2021 Nov 20];13(5):635–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16523363/>
101. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, de Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 20];22(16):3284–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310771/>
102. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, et al. Immediate Breast Reconstruction After Mastectomy Increases Wound Complications: However, Initiation of Adjuvant Chemotherapy

- Is Not Delayed. Archives of Surgery [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2021 Nov 20];139(9):988–91. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/397332>
103. Nicolas P, Yazdan Y, Marie-Pierre C, Stéphanie C, Sylvia G, Neu JC, et al. Prevention of surgical site infection after breast cancer surgery by targeted prophylaxis antibiotic in patients at high risk of surgical site infection. Journal of surgical oncology [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2021 Nov 20];96(2):124–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443747/>
 104. Sol YL, Kim CW, Jeon UB, Lee NK, Kim S, Kang DH, et al. Early Infectious Complications of Percutaneous Metallic Stent Insertion for Malignant Biliary Obstruction. <http://dx.doi.org/102214/AJR092474> [Internet]. 2012 Nov 23 [cited 2021 Nov 20];194(1):261–5. Available from: www.ajronline.org
 105. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriya S, Kawai M, Hirono S, et al. Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Nov 20];18(1):67–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676699/>
 106. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Postoperative infectious and non-infectious complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Hepato-gastroenterology [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Nov 20];58(110–111):1747–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086698/>
 107. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. Annals of surgery [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Nov 20];244(5):758–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060769/>
 108. Morris CD, Sepkowitz K, Fonshell C, Margetson N, Eagan J, Miransky J, et al. Prospective identification of risk factors for wound infection after lower extremity oncologic surgery. Annals of surgical oncology [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 20];10(7):778–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900369/>
 109. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Hagiwara M, Hishida T, Nitadori JI, et al. Risk factors of postoperative respiratory infections in lung cancer surgery. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Nov 20];2(1):34–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17410007/>
 110. Horasan ES, Ersoz G, Horoz M, Göksu M, Karacorlu S, Kaya A. Risk factors for infections caused by multidrug-resistant bacteria in patients with solid tumours. Scandinavian journal of infectious diseases [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Nov 20];43(2):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080767/>
 111. Vekemans M, Robinson J, Georgala A, Heymans C, Muanza F, Paesmans M, et al. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2021 Nov 20];44(12):1593–601. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/44/12/1593/279375>

112. Dommett R, Chisholm J, Turner M, Bajaj-Elliott M, Klein NJ. Mannose-binding lectin genotype influences frequency and duration of infectious complications in children with malignancy. *Journal of pediatric hematology/oncology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Nov 20];35(1):69–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073041/>
113. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, Schwenkglenks M, Pettengell R, Szucs TD, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2015 Jul 17 [cited 2021 Nov 20];152(1):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017071/>
114. Ok M, Einsele H, Loeffler J. Genetic susceptibility to *Aspergillus fumigatus* infections. *International journal of medical microbiology : IJMM* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Nov 20];301(5):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550849/>
115. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2021 Nov 20];62(8):957–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908806/>
116. Rolston K v. Postobstructive Pneumonia in Cancer Patients. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Nov 20];63(5):707–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/63/5/707/1745089>
117. Sünnetçioğlu M, Sünnetçioğlu A, Arvas G, Bayram Y. Kanserli Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar. 2015;22(4):252–5.
118. Tıp Dergisi K, Kocatepe Üniversitesi A. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılık Durumları Infectious Agents Isolated From Patients With Solid Organ Malignancies And Their Antibiotic Susceptibilities.
119. Berghmans T, Sculier JP, Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. *Chest* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Nov 20];124(1):114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853512/>
120. Dönem UD, Yıldırım M, Gür N, Çekin Y, Göktaş S, Şahintürk Y, et al. Kanser Hastalarında Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri. 2013;
121. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2005 [cited 2021 Nov 20];11(9):724–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104987/>
122. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* [Internet]. 2004

Apr [cited 2021 Nov 20];32(2):65–71. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057569/>

123. Mikulska M, del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Nov 20];15(1):47–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135942/>
124. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Nov 20];36(9):1103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12715303/>
125. M C, R R, M M, L L, G T, A M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 20];23(4):795–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909847/>
126. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. Escherichia coli Resistant to Fluoroquinolones in Patients with Cancer and Neutropenia. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199404283301717> [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2021 Nov 20];330(17):1240–1. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199404283301717>
127. Siu LK, Lu PL, Hsueh PR, Lin FM, Chang SC, Luh KT, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a pediatric oncology ward: clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 20];37(12):4020–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10565924/>
128. Giacobbe DR, del Bono V, Trecarichi EM, de Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae: results from a multicenter case-control-control study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 20];21(12):1106.e1-1106.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26278669/>
129. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2007 May [cited 2021 Nov 20];13(5):615–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448922/>
130. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, et al. Central venous catheter-related complications in children with

- oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Nov 20];16(4):648–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677621/>
131. Hengartner H, Berger C, Nadal D, Niggli FK, Grotzer MA. Port-A-Cath infections in children with cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Nov 20];40(16):2452–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519519/>
 132. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic proceedings* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 20];81(9):1159–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16970212/>
 133. Cheong K, Perry D, Karapetis C, Koczwara B. High rate of complications associated with peripherally inserted central venous catheters in patients with solid tumours. *Internal Medicine Journal* [Internet]. 2004 May [cited 2021 Nov 20];34(5):234–8. Available from: <https://www.meta.org/papers/high-rate-of-complications-associated-with/15151668>
 134. Abedin S, Kapoor G. Peripherally inserted central venous catheters are a good option for prolonged venous access in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2021 Nov 20];51(2):251–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.21344>
 135. Wolf HH, Leithäuser M, Maschmeyer G, Salwender H, Klein U, Chaberny I, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. *Annals of Hematology* [Internet]. 2008 Jul 16 [cited 2021 Nov 20];87(11):863–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-008-0509-5>
 136. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients: an update. *Journal of Thoracic Imaging* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2021 Nov 20];12(1):41–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8989758>
 137. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2021 Nov 20];50(8):1091–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20218877/>
 138. L Pagano, M Caira, A Candoni, M Offidani, L Fianchi, B Martino, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study | *Haematologica*. *Haematologica* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 20];91(8):1068–75. Available from: <https://www.haematologica.org/article/view/4094>
 139. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *The New England journal*

- of medicine [Internet]. 1991 Oct 31 [cited 2021 Nov 20];325(18):1274–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1669837/>
140. White MH. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 1997 Jun 1 [cited 2021 Nov 20];24(6):1129–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/24/6/1129/339101>
 141. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors after the Adoption of Prophylactic Fluconazole. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2021 Nov 20];181(1):309–16. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/181/1/309/894781>
 142. Baddley JW, Pappas PG, Smith AC, Moser SA. Epidemiology of *Aspergillus terreus* at a University Hospital. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Nov 20];41(12):5525. Available from: [/pmc/articles/PMC308992/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308992/)
 143. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Nov 20];15(7):1068–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624922/>
 144. van der Linden JWM, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJA, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007–2009. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 20];17(10):1846–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000354/>
 145. van der Linden JWM, Camps SMT, Kampinga GA, Arends JPA, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJA, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2021 Nov 20];57(4):513–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667263/>
 146. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2021 Nov 20];191(8):1350–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15776383/>
 147. Girmenia C, Marinus A, Collette L, Doyen C, Meunier F, Martino P, 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). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 20];28(5):1071–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452637/>

148. Cornely OA, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Nov 20];61(3):324–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870323/>
149. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2021 Nov 20];56(12):1724–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23487382/>
150. Lamoth F, Kontoyiannis DP. The *Candida auris* Alert: Facts and Perspectives. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2021 Nov 20];217(4):516–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390110/>
151. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 20];17(12):1882–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21668573/>
152. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Nov 20];62(3):362–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486705/>
153. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 20];21(6):1041–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988348/>
154. Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S, Sharma M, del Busto R, Al-Katib A, et al. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 Nov 20];12(1):66–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000698/>
155. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Peter Donnelly J, Alanio A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Nov 20];71(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550990/>
156. Agrawal A, Rajendra A, ... VN-CR, 2020 undefined. Cytomegalovirus infection in solid malignancies. *crstonline.com* [Internet]. [cited 2021 Nov 20]; Available

from: <https://www.crstonline.com/article.asp?issn=2590-3233;year=2020;volume=3;issue=1;spage=19;epage=24;aulast=Agrawal>

157. Schlick K, Grundbichler M, Auberger J, Kern JM, Hell M, Hohla F, et al. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors. *Infectious Agents and Cancer* [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2021 Nov 20];10(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4668639/](https://pmc/articles/PMC4668639/)
158. Wang YC, Wang NC, Lin JC, Perng CL, Yeh KM, Yang YS, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in cancer patients: a study from a medical center in northern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Nov 20];44(6):442–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602111/>
159. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2021 Nov 20];56(2):258–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024295/>
160. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 20];40(5):1108–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8723449/>
161. Cometta A, Kern W v., de Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Nov 20];37(3):382–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884163/>
162. oncology KR-C opinion in, 2001 undefined. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2021 Nov 20]; Available from: https://journals.lww.com/co-oncology/fulltext/2001/07000/the_spectrum_of_pulmonary_infections_in_cancer.2.aspx
163. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston K v., et al. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. *Annals of surgery* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Nov 20];248(1):104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580213/>
164. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *Journal of Infection*. 2014 Nov 1;69(5):417–23.

165. Rolston KVI, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad II. Nonfermentative gram-negative bacilli in cancer patients: increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. *Diagnostic microbiology and infectious disease* [Internet]. 2005 [cited 2021 Nov 20];51(3):215–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766609/>
166. Kofteridis DP, Valachis A, Koutsounaki E, Maraki S, Mavrogeni E, Economidou FN, et al. Skin and soft tissue infections in patients with solid tumours. *TheScientificWorldJournal* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 20];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448140/>
167. Coady K, Ali M, Sidloff D, Kenningham RR, Ahmed S. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumours. *The journal of vascular access* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 20];16(1):38–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198809/>
168. Sickles E, ... WG-A of I, 1975 undefined. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2021 Nov 20]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/584508>
169. Torres A, Ferrer M. Editorial Commentary: Distinguishing Postobstructive Lung Infection From Community-Acquired Pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2021 Nov 20];62(8):962–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908795/>
170. Hsu-Kim C, Hoag JB, Cheng GS, Lund ME. The microbiology of postobstructive pneumonia in lung cancer patients. *Journal of bronchology & interventional pulmonology* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Nov 20];20(3):266–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857204/>
171. Rolston KVI, Bodey GP, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2007 Jul 15 [cited 2021 Nov 20];45(2):228–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578784/>
172. Quint LE. Thoracic complications and emergencies in oncologic patients. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 20];9 Spec No A(Special issue A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965299/>
173. de Aquino Gorayeb MM, Gregório MG, de Oliveira EQ, Aisen S, Carvalho H de A. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Nov 20];12(5):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541114/>
174. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. undefined. 2001 Feb 1;19(3):756–61.

175. Ibrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, Lynch PM, Boehnke-Michaud L, Valero V, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000 Jan 22 [cited 2021 Nov 20];355(9200):281–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675076/>
176. Kreis W, Petylak D, Savarese D, Budman D. Colitis and docetaxel-based chemotherapy. *The Lancet* [Internet]. 2000 Jun 17 [cited 2021 Nov 20];355(9221):2164. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673605727896/fulltext>
177. de Matteis A, Nuzzo F, Rossi E, Landi G, Perrone F. Intestinal side-effects of docetaxel/vinorelbine combination. *The Lancet* [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2021 Nov 20];355(9209):1098–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673605722194/fulltext>
178. Huang SY, Philip A, Richter MD, Gupta S, Lessne ML, Kim CY. Prevention and management of infectious complications of percutaneous interventions. *Seminars in Interventional Radiology*. 2015 Jun 30;32(2):78–88.
179. Shi S, Xia W, Guo H, Kong H, Surgery SZ-, 2016 undefined. Unique characteristics of pyogenic liver abscesses of biliary origin. *Elsevier* [Internet]. [cited 2021 Nov 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606015009514>
180. Sun Z, Li G, Ai X, Luo B, Wen Y, Zhao Z, et al. Hepatic and biliary damage after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumors: Incidence, diagnosis, treatment, outcome and mechanism. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011 Aug 1;79(2):164–74.
181. Shin JU, Kim KM, Shin SW, Min SY, Park SU, Sinn DH, et al. A prediction model for liver abscess developing after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 20];46(9):813–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881853/>
182. Rolston KVI, Dholakia N, Rodriguez S, Rubenstein EB. Nature and outcome of febrile episodes in patients with pancreatic and hepatobiliary cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [Internet]. 1995 Nov [cited 2021 Nov 20];3(6):414–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8564346/>
183. Suriano F, Gallucci M, Flammia GP, Musco S, Alcini A, Imbalzano G, et al. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? *BJU International* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2021 Dec 15];101(12):1576–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2007.07366.x>
184. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2021 Dec 15];56(5):868–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.22799>

185. Türk Halk Sağlığı Kurumu UAMDSS 2016 Raporu. thsk [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 19]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/uamdss/yillik_raporlar/UAMDSS_2016_Rapor.pdf
186. Centers for Disease Control U. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. [cited 2021 Nov 19]; Available from: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
187. Nesher L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 19];42(1):5–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975584/>
188. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Nov 19];67(6):1311–20. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/67/6/1311/691411>
189. Mihu CN, Rhomberg PR, Jones RN, Coyle E, Prince RA, Rolston K v. Escherichia coli resistance to quinolones at a comprehensive cancer center. *Diagnostic microbiology and infectious disease* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Nov 19];67(3):266–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471765/>
190. Gudiol C, Carratalà J. Antibiotic resistance in cancer patients. <http://dx.doi.org/101586/147872102014920253> [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 19];12(8):1003–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14787210.2014.920253>
191. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Dec 20];32(7):841–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354675/>
192. Yapici O, Gunseren F, Yapici H, Merdin A, Yaylali ÜÜ, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Molecular and Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Dec 20];4(3):379–82. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2015.722/abstract>
193. Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Supportive care in cancer* : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Dec 20];21(9):2521–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625018/>
194. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016 [Internet]. [cited 2021 Dec 24]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>

195. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 22];63(3):568–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126669/>
196. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *Journal of Hospital Infection*. 2008 Feb 1;68(2):116–22.

