

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARININ TEK
MERKEZLİ VE GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra ERDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Filiz VURAL

İZMİR-2017

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARININ TEK
MERKEZLİ VE GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra ERDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Filiz VURAL

İZMİR-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından itibaren hoşgörleriyle her zaman yanımda olan ve tecrübeleriyle eğitim hayatıma çok değerli katkıları olan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK olmak üzere kliniğimizin çok değerli tüm hocalarına,

Tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz VURAL ve Doç. Dr. Nur SOYER'e,

Tez yazımı süresince yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili kardeşim Berna ERDEMİR'e,

Tezimin istatistiklerinde bana büyük desteği olan sayın Çağdaş KÖKÇÜ'ye,

Çok değerli çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sabırları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Zehra ERDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III-IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V -VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ.....	1
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.2. ETİYOLOJİ.....	2
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	4-8
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8-10
2.1.5. PATOLOJİK ÖZELLİKLER	
2.1.5.1. PERİFERİK KAN BULGULARI.....	10-11
2.1.5.2. KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON VE BİYOPSİ BULGULARI.....	11
2.1.5.3. SİTOGENETİK BULGULAR.....	11-12
2.1.5.4. BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	12
2.1.5.5. İMMÜNFENOTİPLEME.....	12-13
2.1.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	13-17
2.1.7. TEDAVİ.....	18-20
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ.....	20
2.2.1. ATEŞ TANIMI.....	20
2.2.2 NÖTROPENİ TANIMI.....	20
2.2.3. NÖTROPENİK ATEŞ SENDROMU.....	20-21
2.2.4. FEBRİL NÖTROPENİDE MİKROBİYOLOJİK ETKENLER...21-24	
2.2.5. RİSK FAKTÖRLERİ VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	25-28
2.2.6. KLİNİK BULGULAR.....	28-29
2.2.7. LABORATUVAR VE RADYOLOJİ.....	29-30
2.2.8. TEDAVİ.....	30-32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33-34
4. BULGULAR.....	34-45

5. TARTIŞMA.....	46-57
6. SONUÇ.....	57
7. ÖZET.....	58-59
8. ABSTRACT.....	59-60
9. KAYNAKLAR.....	61-77



KISALTMALAR

AML: Akut Myeloid Lösemi

FEN: Febril Nötropeni

FAB: French-American-British

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MPO: Myeloperoksidaz

cMPO: Sitoplazmik Myeloperoksidaz

SBB: Sudan Black Boyamaları

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

PZ: Protrombin Zamanı

aPTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

NSE: Non Spesifik Esteraz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

OKIT: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AKIT: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

ATRA: All Trans Retinoik Asit

IDSA: Infectious Diseases Society of America

SSS: Santral Sinir Sistemi

CMV: Sitomegalovirus

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESMO: European Society of Medical Oncology

ASCO: American Society for Clinical Oncology

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

DTA: Derin Trakeal Aspirasyon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

HRCT: Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

MRSA: Metisilin Rezistans Staphylococcus Aureus

CRE: Karbapenem Rezistans Enterococ
ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamases
E.coli: Escherichia Coli
VRE: Vancomisin Rezistans Enterococ
ALT: Alanin Aminotransferaz
CRP: C reaktif protein
KGA: Kanda Galaktomannan Antijeni
KT: Kemoterapi
GIS: Gastrointestinal Sistem
GÜS: Genitoüriner Sistem
ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu
PCP: Pneumocystis Carinii
KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok
M.Tbc: Mycobacterium Tuberculosis
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer / The
Mycoses Study Group
GVHD: Graft Versus Host Hastalığı

TABLÖLAR

2.1. AML Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler.....	3-4
2.2. AML Klasifikasyonu DSÖ-2016.....	5
2.3. FAB Sınıflaması.....	6
2.4. AML Tanısında Flow Sitometride Kullanılan Monoklonal Antikorlar.....	13
2.5. ECOG Performans Skalası.....	14
2.6. Karnofsky Performans Skalası.....	15
2.7. 2017 European Leukemia Net AML’de Risk Sınıflandırması.....	16
2.8. AML’de Sitogenetik Özellikler.....	17
2.9. Nötropenik Ateşli Hastalarda İzole Edilen Patojenler.....	24
2.10. Ciddi Komplikasyon Riski Yüksek Hastalar.....	26
2.11. Febril Nötropenik Hastalarda MASCC Skorlama Sistemi.....	27
2.12. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriteri;NCNN 2014 Kılavuzu.....	28
4.1. Olguların Demografik Özellikleri.....	34
4.2. Olguların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları.....	35
4.3. FEN Atak Sayısı ile Cinsiyet İlişkisi.....	35
4.4. Nötropenik Ateş Döneminde Bakılan Laboratuvar Değerleri.....	36
4.5. Hastalarda Saptanan Patolojik Muayene Bulguları.....	37
4.6. Enfeksiyon Odaklarının Dağılımları.....	38
4.7. Patolojik BT Bulguları.....	39
4.8. Patolojik USG Bulguları.....	40
4.9. Kültür Pozitifliği Saptanan Alanlar.....	41
4.10. İzole Edilen Ajanlar.....	42
4.11. Sigara ile Akciğer Enfeksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki.....	43
4.12. Ek Hastalık ile Mortalite İlişkisi.....	44
4.13. Cinsiyet ile Mortalite İlişkisi.....	44
4.14. Yaş ile Mortalite İlişkisi.....	45
4.15. Enfeksiyon Saptanan Alan ile Mortalite Arasındaki İlişki.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ile sağkalım sürelerini uzatmak amaçlanırken, hastalığa ve kemoterapilere bağlı hastane yatışı uzamakta ve kemik iliği süpresyonu gelişmektedir. Bu hastalarda özellikle nötropenik dönemde ciddi enfeksiyon gelişme riski artmaktadır. Kemoterapi alan veya nötropenik olan hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeni ile enfeksiyonun beklenen klasik semptom ve bulguları olmayabilir. Bu hastalarda tek semptom ateş olabildiği için, nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyon ile ilişkili kabul edilmeli ve acil olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavinin başlanması hayati öneme sahiptir. Ampirik antibiyotik seçiminde hastanın primer hastalığı, aldığı kemoterapi protokolü, önceki febril nötropeni (FEN) atağında saptanan etkenler, nötropeninin düzeyi ve süresi önemli olmaktadır. Ayrıca her kliniğin kendi etken profili de ampirik antibiyotik seçiminde önemli olmaktadır. Bu amaçla, kliniğimizde AML nedeni ile takip ettiğimiz hastaların FEN dönemleri, enfeksiyon kategorileri, semptom ve muayene bulguları, izole edilen mikroorganizmalar ve mortalite oranları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Myeloid Lösemi (AML)

Akut miyeloid lösemi (akut myelositer lösemi, akut myeloblastik lösemi veya akut non lenfoblastik lösemi), farklılaşma özellikleri bozulmuş myeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal heterojen neoplastik bir hastalıktır. Hematopetik sistemde granülositik, monositik, eritroid veya megakaryositik serilerinin iyi tanımlanmış neoplazisidir. Sonuç olarak; normal kırmızı kan hücrelerinin, trombositlerin ve olgun granülositlerin üretiminde azalma ile birlikte kemik iliğinde, periferik kanda ve bazen diğer dokularda blastik hücreler veya olgunlaşmamış formlar birikmeye başlar. Malign hücrelerin artan üretimi ve olgun kan elemanlarının azalması; anemi, kanama ve enfeksiyon riskinde artış gibi çeşitli sistemik durumlarla sonuçlanır.

2.1.1. Epidemiyoloji

AML, erişkinlerde en sık görülen akut lösemi olup bu gruptaki vakaların yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır **(1,2)**. Buna karşılık, AML, 10 yaşın altındaki çocuklarda akut lösemilerin yüzde 10'undan daha azını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da insidans 100.000 kişi başına 3-5 vaka olarak bildirilmektedir **(3-5)**.

Yetişkinlerde tanıdaki ortalama yaş 65'tir. İnsidans yaşla birlikte artmakta, sırasıyla 65 yaşın altında ve üzerinde olanlar için 100.000 nüfusta 2 ile 20 vaka bulunmaktadır **(6)**. Erkek ve kadın oranı 5:3'tür.

2.1.2. Etiyoloji

AML, çevresel faktörlerle ve genetik anormalliklere ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda, AML'ye dönüşüm öncesinde miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloproliferatif neoplaziler, paroksizmal gece hemoglobinürisi ve aplastik anemi olarak ortaya çıkan klonal hematopoez bulguları ile gelir. AML'nin etiyolojisinde rol oynayan faktörlerin önemli bir kısmı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (tablo 2.1).

Tablo 2.1. AML Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler (7-14)

Radyasyon/Çevresel faktörler
İyonize radyasyon
Atom bombasına maruziyet
Nükleer reaktörlere maruziyet
Medikal radyasyon
Benzen ve türevleri
İlaçlar
Alkilleyici ajanlar (melfalan, karmustin vb.)
Topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, doksorubisin vb.)
Diğer ilaçlar (fludarabin, prokarbazin vb.)
Kazanılmış hematolojik hastalıklar
Kronik myeloid lösemi
İdiyopatik myelofibrozis
Primer trombositemi
Polistemia vera
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Aplastik anemi
Eozinofilik fasiitis
Kalıtsal hastalıklar
Konjenital amegakaryositik trombositopeni
Bloom sendromu
Kostmann sendromu
Diamond-Blackfan sendromu
Down sendromu

Diskratozis konjenita
Nörofibromatoz
Werner sendromu
Fanconi anemisi
Noonan sendromu
Shwachman sendromu
Klinefelter sendromu
Turner sendromu
Xeroderma pigmentosum

2.1.3.Sınıflandırma

AML'ler için ilk kez 1976 yılında oluşturulan French-American-British (FAB) sınıflaması halen yaygın olarak kullanılmaktadır **(7,16)**. FAB sınıflamasında AML 8 alt tipe ayrılmaktadır. FAB sınıflaması temel olarak morfolojik bulgular ve histokimyasal boya yöntemlerine dayanır. FAB sınıflamasında AML'de prognostik önemi olan sitogenetik anomaliler, displazik değişiklikler ve daha önce kemoterapi almış olmak gibi faktörler dikkate alınmaz.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 2001'de önerilen AML sınıflaması 2016 yılında yeniden düzenlenmiştir. AML tanısı alan hastalar; morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklerine göre DSÖ sınıflandırma sistemi kullanılarak sınıflandırılabilirler **(17-19)**. DSÖ sınıflamasında ana amaç; patogenezi, kliniği, hematolojik özellikleri ve prognozu farklı olan alt tipleri belirlemektir. DSÖ sınıflamasının FAB sınıflamasından en önemli farkı; DSÖ sınıflamasına göre kemik iliği daha düşük oranda blast içerse bile t(8;21), t(15;17), inv(16) veya t(16;16) gibi AML'ye özgü sitogenetik anomaliler mevcut ise vaka AML olarak tedavi edilir **(22)**. DSÖ sınıflandırma sistemi tablo 2.2'de gösterilmiştir **(5,17,19,21)**:

Tablo 2.2. AML Klasifikasyonu DSÖ-2016 (23)

Tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili AML
- t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 ile ilişkili AML
- inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ile ilişkili AML
- t(15;17)(q22;q12); PML-RARA ile ilişkili AML
- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL ile ilişkili AML
- t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 ile ilişkili AML
- inv(3)(q21;q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 ile ilişkili AML
- t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 ile ilişkili AML (megakaryoblastik)
- NPM-1 mutasyonu ile ilişkili AML
- CEBPA mutasyonu ile ilişkili AML
Myelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle giden AML
Terapi ile ilişkili AML
AML, sınıflandırılmayan grup
-Minimal diferansiyasyon ile AML
-Maturasyon olmaksızın AML
-Maturasyon ile birlikte AML
-Akut myelomonositik lösemi
-Akut monoblastik ve monositik lösemi
-Akut eritroid lösemi
-Akut megakaryoblastik lösemi
-Akut bazofilik lösemi
-Myelofibrozis ile giden akut panmyelozis
Myeloid Sarkom
Down sendromu ile ilişkili myeloid proliferasyon
-Geçici anormal myelopoezis
-Down Sendromu ile ilişkili myeloid lösemi
Blastik plazmositoid dendritik hücre neoplazileri

Tablo 2.3. FAB Sınıflaması

AML alt tipi	Sıklık
• Minimal diferansiyasyon ile AML (M0)	%6
• Olgunlaşmamış AML (M1)	%25
• Olgunlaşmış AML (M2)	%28
• Akut miyelomonositik lösemi (M4)	%21
• Akut monoblastik ve monositik lösemi (M5)	%15
• Saf eritroid lösemi (M6)	%4
• Akut megakaryoblastik lösemi (M7)	%1

AML-M0 (Minimal diferansiyasyon ile AML): AML'nin %5'inden azını oluşturur. Bu lösemide, myeloblastlar genellikle yuvarlak veya küçük çekirdekli, dağınık nükleer kromatin ve bir veya iki nükleolite sahip orta boyludur (36-38). Sitoplazmik granüller veya auer çubukları yoktur ve tek başına morfolojik olarak akut lenfositik lösemiden ayırt edilemezler. Blastların myeloperoksidaz (MPO) veya sudan black boyamaları (SBB) negatiftir. Miyeloid ilişkili belirteçlerin varlığı ile tanımlanırlar. Çoğu vaka erken hematopoez antijenlerini (CD34, CD38, HLA-DR) ve miyeloid antijenleri (CD13, CD117 ve CD33) eksprese eder. CD14, CD15, CD11b ve CD64 gibi antijenleri yoktur, T hücre belirteci CD7'yi eksprese edebilirler. AML-M0'da kopleks karyotip bozukluklar sık olarak saptanır. AML-M0 alt tipi genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir.

AML-M1 (Olgunlaşma göstermeyen AML): AML'nin %5 ile 10'unu oluşturur. Bu blastik hücreler grimsi mavi sitoplazma ile yüksek nükleus sitoplazma oranına sahiptir ve bir ya da iki ayrı nükleolü içeren büyük hücrelerdir. AML-M0'dan farklı olarak, blastların en az % 3'ü MPO ve/veya SBB pozitifdir. Bazı vakalar azurofilik granüller ve/veya auer çubukları gösterebilir. Çoğu vakada erken

hematopoez antijenleri (CD34, CD38, HLA-DR) bulunur; ancak bir veya daha fazla miyeloidle ilişkili antijenler (CD13, CD33, CD117) de eksprese edilir. Çoğu vakada CD15, CD65 eksprese edilmemektedir. İnv(3) sık izlenen genetik anomalidir.

AML-M2 (Olgunlaşma gösteren AML): Kemik iliği, genellikle azurofilik granüller içeren blastlar içerir **(39)**. Auer çubukları yaygın olarak saptanır. Kemik iliği hücrelerinin en az %10'u promiyelositlere, miyelositlere ve/veya olgun nötrofillere farklılaşma gösterir. Eozinofil öncülleri, bazofiller ve mast hücreleri artabilir. Myeloblastlar kuvvetli MPO ve SBB pozitifliği gösterir. Blastların bir kısmı, erken hematopoezin antijenlerini (CD34, CD38, HLA-DR) bulundurabilir; ancak hücrelerin büyük çoğunluğu CD13, CD33, CD65, CD11b ve CD15 eksprese etmektedir. Monositik belirteçler (CD14, CD64) genellikle negatiftir. AML-M2 vakalarının yaklaşık %50'sinde t(8;21)(q22;q22) translokasyonu tespit edilir. t(8;21) translokasyonu bulunan olguların yaklaşık %25'inde splenomegali mevcuttur.

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

AML-M4 (Akut myelomonositik lösemi): AML'nin %5-10'unu oluşturur. Miyeloblastlara ek olarak, monosit ve monositik prekürsörlerin kemik iliği hücrelerinin en az %20'sini oluşturan önemli bir monositik bileşen vardır**(18)**. AML-M4 vakalarında splenomegali (%30), lenfadenopati (%19-30), dişeti tutulumu ve

ekstramedüller tutulum izlenir. İmmünofenotiplemede CD13, CD33, CD14 ve HLA-DR pozitifdir.

AML-M5 (Akut monositik lösemi): AML'lerin %5'inden azını oluşturur. AML M5'de CD11b, CD14, CD64 ve CD68 pozitifliği saptanır. Karaciğer, dalak ve lenf nodu gibi ekstramedüller tutulumlar diğer AML'lere göre daha sık gözlenir. AML-M5 vakalarının çoğunda lökositöz gözlenir ve %30 vakada lökosit sayısı 100.000 /mm³'ün üzerindedir. AML-M5'de t(9;11) translokasyonu kötü prognozla ilişkilidir. Auer rod nadirdir ve hemofagositoz olabilir.

AML-M6 (Akut eritrolösemi): AML'nin %5'inden azını oluşturur. MPO ile boyanmamaktadır **(39)**. CD117'yi eksprese edebilir ve hemoglobin A ve glikoforin antikolları ile reaksiyona girerler. DSÖ sınıflamasının 2016 revizyonunda akut lösemi tanısı, eritroid öncül sayılarına bakılmaksızın blastların kemik iliği hücre selüleritesinin % 20'sinden fazlasını oluşturmasını gerektirir. %20'den az blasta sahip ise, AML veya MDS'nin diğer formları olarak yeniden sınıflandırıldı **(19)**.

AML-M7 (Akut megakaryositik lösemi): AML'nin %5'inden azını oluşturur. Kemik iliği, en az yarısını megakaryositler serinin oluşturduğu %20 blasttan oluşur **(40-43)**. Kemik iliği fibrozu ve splenomegali mevcut olabilir. Çekirdek yuvarlak, hafif düzensiz veya ince retiküler kromatin ve bir ila üç nükleotid içerir. MPO, SBB negatiftir. Bebeklerde ve çocuklarda görülen akut megakaryoblastik lösemi, t(1; 22) ve Down sendromu (trizomi 21) ile ilişkili olabilir ve öncül hematolojik bozukluk, miyelodisplastik sendrom ve/veya önceden kemoterapi öyküsü ile ilişkili olabilir **(42,45)**.

2.1.4. Klinik Özellikler

AML'li hastalarda genelde pansitopeninin komplikasyonları ile ilgili semptomlar görülür. Hastalarda kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, enfeksiyonlar, gingival kanamalar, ekimozlar, burun kanaması veya menoraji gibi bulgular gelişir **(46)**. Genel yorgunluk hastaların çoğunda görülür ve çoğunlukla tanıdan birkaç ay önce başlar. Solgunluk ve güçsüzlük yaygındır, genelde anemiye atfedilir. Kemik ağrısı AML'li erişkinlerde seyrek görülürken, bazı kişilerde sternal hassasiyet, bazen de uzun kemiklerde ağrı olabilir. Lösemik süreçte medüller boşluğun genişlemesi

nedeniyle alt ekstremitelerde bu yakınmalar özellikle daha ciddi olabilir. Genel olarak, AML başlangıcı için kesin tarih belirtmek zordur, en azından bireylerin tıbbi yardım istemeleri için farklı semptomatik eşikleri vardır. Ateş mevcutsa, hemen her zaman enfeksiyon ile ilişkili kabul edilir; bu nedenle ateş, potansiyel bulaşıcı bölgelerin kapsamlı bir araştırmasını gerektirir.

Derinin muayenesi, lösemi tutulumunu düşündüren infiltratif lezyonları (lösemia cutis veya miyeloid sarkom) ortaya çıkarabilir. Cildin lösemik tutulumu hastaların %13'ünde görülür ve çoğunlukla belirgin monositik veya miyelomonositik bileşeni olan AML'li hastalarda bulunur **(47,48)**. Lezyonlar çoğunlukla nodülerdir ve gri-mavi rengindedir. Kutanöz enfeksiyon yerleri primer veya metastatik olabilir. Nadiren, lökositoklastik vaskülit vakaları bildirilmiştir **(49)**. AML ile ilişkili sweet sendromu (nötrofilik dermatoz) ve piyoderma gangrenosum gibi benign seyirli cilt lezyonları da görülebilir **(50)**. Bu lezyonlar ağrılıdır ve genellikle steroide cevap verirler.

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, monositik alt tipte, hiperlökositoz bulunan ve iki yaşın altındaki hastalarda daha sık görülür **(51,52)**. Kromozom 11 ve 16 anomalileri bulunan hastalarda daha sık SSS bulguları görülmüştür **(53)**.

Orofarinks ve dişlerin dikkatle incelenmesi lösemik tutulumu ortaya koyabilir. Monositik alt tiplerde daha sık görülen gingival hipertrofi, oral kandidiyaz veya herpetik lezyonlar sık raslanan muayene bulgularıdır **(54)**.

AML'li hastalarda palpabl adenopati nadirdir. Benzer şekilde, vakaların yaklaşık %10'unda hepatomegali ve splenomegali mevcuttur. Hepatosplenomegali saptanır ise akut lenfoblastik lösemi olasılığı veya bir önceki miyeloproliferatif bozukluktan AML'nin gelişimi ilk planda akla gelmelidir **(55)**.

AML'li hastaların yaklaşık %4'ü simetrik ya da migratuar poliartrit ve artraljinin yanı sıra kemik ağrısı ve hassasiyeti gösterebilirler. Aynı zamanda AML hastalarında eş zamanlı gut, psödogout, enfeksiyon veya lösemik hücrelerle doğrudan sinovyal infiltrasyon da görülebilir.

Hastaların %1'inden azı belirgin ekstramedüller hastalık (miyeloid sarkom, granülositik sarkom, miyeloblastoma veya kloroma) ile ortaya çıkacaktır **(5)**.

Ekstramedüller hastalık, kemik iliği hastalığına eş zamanlı olarak veya bunlardan önce ortaya çıkabilirler. Kan veya kemik iliği tutulumu ile birlikte görüldüğünde en yaygın olarak lösemi hücreleri tarafından kutanöz veya ganglionik infiltrasyon şeklinde ortaya çıkar ve çoğunlukla belirgin monositik bir bileşen olduğunda görülebilir.

AML hastalarında obstrüktif sarılık granülositik sarkoma sekonder olarak gelişebilir ve nadiren hepatik yetmezlik görülür (57). AML hastalarında daha nadir olarak da priapizm, hidronefroz ve böbrek yetmezliği gibi klinik tablolar gelişebilmektedir.

AML'de, lösemik hücrelerin yüksek hücre döngüsü nedeniyle tümör lizis sendromu; hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve hiperkalemi gibi metabolik ve elektrolitlerle ilişkili onkolojik acil durumlarla karşılaşılabilir.

2.1.5. Patolojik Özellikler

2.1.5.1. Periferik Kan Bulguları

Periferik kan bulguları farklılıklar gösterebilir. Normositik, normokromik anemi sık raslanılan bulgudur. Retikülosit sayısı normal veya azalmıştır. Hastaların yaklaşık % 75'inde trombosit sayısı tanıda 100.000 hücre/ μ L'nin altındadır ve % 25'inde de 25.000 hücre/ μ L'nin altındadır. Hem morfolojik hem de fonksiyonel trombosit anormallikleri görülebilir.

Bazen trombositopeni DİK ile ilişkili olabilir. DİK tablosu AML hastalarında tanı sırasında veya indüksiyon tedavisi sırasında görülebilir. DİK hipofibrinojenemi, artmış D-dimer, koagülasyon faktör eksiklikleri (özellikle faktör 5 ve 8), PZ (protrombin zamanı) ve aPTZ (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzaması, sızıntı tarzı kanama ve trombositopeni ile kendini gösterir (35,58).

Tanıda ortalama lökosit sayısı 15.000 hücre/ μ L'dir. Hastaların %20'sinde ise lökosit sayısı 100.000 hücre/ μ L'den fazlayken, %25-40'ında lökosit sayısı 5000 hücre/ μ L'den azdır.

Hastaların büyük çoğunluğunda (%95) periferik yaymada saptanabilen miyeloblastlar mevcuttur. Blastlar periferik yaymada kolayca tanınabilir ancak bazen

myelodisplazik değişikler gözlenebilir. AML’de blastların boyutları, stoplazmik granül sayıları değişken olup nükleusları düzensizdir. Blast stoplazmasında azurofilik granüllerden oluşan ve myeloblastlar için patognomik olan auer rodlar görülebilir. Auer rod görölme sıklıkları AML alt tipine göre değişir.

2.1.5.2. Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsi Bulguları

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi AML tanısında mutlak gerekliliktir. Kemik iliği, bazen hiposelüler olabilmesine rağmen, genellikle farklılaşmamış hücrelerin kemik iliğinin normal hücresel bileşenlerini kısmen veya tamamen değiştirmesinden ötürü hiperselülerdir. AML alt tiplerinde kemik iliğinde saptanabilen blastlar; myeloblast, monoblast, promonosit, anormal promyelosit, pronormoblast ve megakaryoblast morfolojisinde olabilir. Kemik iliği örneğinin AML olarak değerlendirilebilmesi için blast oranının %20’nin üzerinde olması gerekir. Bununla birlikte DSÖ kriterlerine göre, t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) varlığında blast sayısı %20’nin altında olsa da AML tanısı konulabilmektedir **(21)**. AML’de blastlar MPO, SBB ve NSE (non spesifik esteraz) gibi histokimyasal boyalarla morfolojik özelliklerine göre pozitif reaksiyon verirler. Kemik iliği fibrozisi AML’nin tüm alt tiplerinde değişik oranlarda izlenebilmekle birlikte özellikle megakaryoblastik lösemide daha belirgindir.

2.1.5.3. Sitogenetik Bulgular

Yeni tanı AML hastalarının yaklaşık %50’sinde sitogenetik anomaliler görölmektedir. Bazı AML alt tipleri tekrarlayan sitogenetik anomalilerle tanımlanır (tablo 2.2). AML düşünölen hastalarda tanı sırasında sitogenetik anomalilerin tespiti hem sınıflandırmada hem de tedavi yönetiminde son derece önemlidir.

Erişkin AML hastalarında t(8;21) varlığı iyi prognozla ilişkilidir. AML hastalarının %7’sinde t(8;21)(q22;q22) (önceden AML1-ETO) translokasyonu tespit edilirken, bu oran AML-M2 vakalarında yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir **(61-63)**. Yeni tanı AML hastalarının yaklaşık %7’sinde inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) tespit edilmektedir **(61)**. Bu sitogenetik anomali genç hastalarda görölür ve iyi prognoz ile ilişkilidir. AML hastalarında iyi prognozla ilişkili diğer bir translokasyon AML-M3 için oldukça spesifik olan ve olguların ortalama %13’ünde

saptanan t(15;17)(q22;q12)'dir **(61)**. AML hastalarının yaklaşık %1'inde tanı sırasında t(6;9)(p23;q34) görülür ve bu translokasyon saptanan AML olgularında bozofili, pansitopeni ve displazi tipiktir **(62)**. Diğer bir translokasyon olan inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2) yeni tanı AML ve tedaviyle ilişkili MDS/AML olgularının yaklaşık %1'inde saptanır **(18,61)**. Daha nadir olarak (%0.5) yeni tanı AML olgularında t(1;22)(p13;q13) görülür **(63,66)**. Kötü prognoz ile ilişkili olan 11q13 infant AML'lerin %60'ında bulunur. Ayrıca 11q13 yeni tanı genç erişkin AML hastalarında %6, çocuk AML'lerinde ise %12 oranında saptanır **(61,65,67)**. AML hastalarında bu anomalilerin dışında sıklıkla -5/del(5q), 7/del(7q), +8, +9, +11, del (11q), -18, +19, del(20q) +21, X veya Y kromozomu yokluğu gibi sitogenetik anomaliler de saptanmaktadır **(67-70)**.

2.1.5.4. Biyokimyasal Özellikler

Lösemik hücrelerin yüksek hücre döngüsü nedeniyle metabolik ve elektrolit anormallikleri tanı anında ya da tedavi sırasında görülebilir. Tümör lizis sendromu; hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve hiperkalemi bulunan hastalarda şüphelenilmesi gereken onkolojik acil durumlardan birisidir. Hastaların yarısında ürik asit yüksektir ve ürik asit nefropatisi gelişebilir. LDH (laktat dehidrogenaz) yüksekliği, laktik asidoz, yalancı hipoglisemi, üre-kreatinin yüksekliği (ürik asit nefropatisi ile ilişkili) diğer metabolik anormalliklerdendir. AML-M4 ve M5 alt tiplerinde serum ve idrarda lizozim (muramidaz) düzeyi yüksek saptanabilir.

2.1.5.5. İmmünofenotipleme

Akut lösemilerin sınıflamasında, hücre yüzey antijenleri ile reaksiyona giren monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometre yöntemi ile yapılabilmektedir. Blastların %20'den fazlasında antijenin eksprese edilmesi pozitif olarak değerlendirilmektedir**(71)**. AML'lerin tanı ve sınıflamasında akım sitometrik göstergeleri CD33, CD13, CD15, CD4, CD11b, CD34, CD64, CD117, HLA-DR ve cMPO (sitoplazmik myeloperoksidaz) oluşturmaktadır **(72)**.

AML-M2'de hücrelerin büyük çoğunluğu CD13, CD33, CD65, CD11b ve CD15 eksprese etmektedir. AML-M3'te immünofenotiplemede tipik olarak CD13, CD33 ve CD15 pozitifliği, CD11b, CD14 ve CD34 negatifliği saptanır. HLA DR'nin

AML-M3’de negatif olması tipiktir. Monositik belirteçler (CD14, CD64) genellikle negatiftir. AML-M4’te CD13, CD33, CD14 ve HLA-DR pozitifdir. AML M5’te CD11b, CD14, CD64 ve CD68 pozitifliği saptanır. Eritroid antijenler glycophrin-A ve CD71’dir. AML-M7’de megakaryositik belirteçler CD41 ya da CD61 pozitifdir. AML’de immünolojik fenotipler aşağıdaki tabloda (tablo 2.4) gösterilmiştir.

Tablo 2.4. AML Tanısında Flow Sitometride Kullanılan Monoklonal Antikorlar (69)

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

2.1.6. Prognostik Faktörler

AML için yaş, performans durumu ve karyotip dahil olmak üzere hasta ve tümör özellikleriyle ilgili bir dizi prognostik faktör tanımlanmıştır.

AML’li hastalarda tam remisyon ve sonuçta hastalıksız sağkalım elde etme olasılığını öngörmemize yardımcı olabilecek birkaç klinik bulgu vardır. En kuvvetli olumsuz klinik öngördürücü faktörler; ileri yaş, düşük performans durumu, tümör hücrelerinde sitogenetik ve moleküler genetik bulgular (tablo 2.7 ve tablo 2.8), sitotoksik ajanlara veya radyasyon terapisine önceden maruz kalma öyküsü, daha önce MDS veya miyeloproliferatif neoplaziler gibi diğer hematolojik bozuklukların öyküsü gibi faktörlerdir. İlk iki faktör yüksek mortalitenin ana öngördürücüleri iken, diğerleri dirençli hastalığın veya erken nüksün riskini göstermede faydalıdır. Çoğu

araştırmada, "yaşlı yetişkinler" 55, 60 veya 65 yaştan büyük olarak tanımlandı. Bu yaşlı yetişkinlerin, genç hastalarla karşılaştırıldığında, tam remisyona ve daha uzun hastalıksız sağkalıma ulaşma oranları daha düşüktür **(74)**.

AML'de diğer birçok klinik risk faktörü, hastanın performans durumuna kısmen yansiyabilen komorbiditelere bağlıdır **(73,76)**. En sık kullanılan iki skala; karnofsky performans skalası (tablo 2.6) ve ECOG performans skalasıdır (tablo 2.5). Performans durumu yaşlı erişkinlerde en önemli prognostik değere sahip gibi görünmektedir; ancak genç hastalarda erken sonuçları (mortalite, yoğun bakım ünitesine kabul, tam remisyon) tahmin etmeyebilir **(19)**.

Tablo 2.5. ECOG Performans Skalası

ECOG PERFORMANS SKALASI
0-Normal aktivitesini sürdürebilen
1- Günlük yaşantısını katlanılabilir derecede olan tümör bulguları ile sürdürebilen
2- Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan fakat vaktinin % 50'sinden fazlasını yatak dışında geçiren
3- Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı sürdürmek zorunda kalan
4- Çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağlı olarak geçiren

Tablo 2.6. Karnofsky Performans Skalası

KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI	
100	Şikayeti yok, hastalık bulgusu yok, normal
90	Normal aktivitesini sürdürebilen, hastalık şikayet veya bulguları minimal
80	Normal aktivitesine yakın, hastalığa ait bazı belirti ve bulguları olan
70	Kendine bakabilen, ancak normal aktivitesi azalmış ve aktif çalışma yapamayan
60	Gerektiğinde yardımla fakat sıklıkla, kendi ihtiyaçlarını karşılayabilen
50	Sıklıkla yardımla ve medikal destekle ihtiyaçlarını karşılayabilen
40	Sürekli özel yardım ve bakım gerektiren
30	Ciddi düşkün olan ve hastane şartlarında yardım edilmesi gereken
20	Çok hasta, kesinlikle hastanede ve aktif destek tedavisine ihtiyacı olan
10	Ölümçül derecede olan

2016 DSÖ sınıflandırma sistemi tarafından terapiye bağlı miyeloid neoplaziler olarak sınıflandırılan grup tüm AML, MDS ve MDS/AML vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır **(78)**. Terapiye bağlı gelişen AML hastaların prognozu, ilaç direnci oranlarının yüksek olması nedeniyle de novo AML'si olanlardan daha kötüdür. Sekonder AML, tedavi ile ilişkili AML ve tanımlanmamış AML'li hastalardaki gen mutasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada, sekiz genin (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR veya STAG2) birinde bir gen mutasyonunun tanımlanması, sekonder AML tanısı için oldukça özeldir ve kötü prognozludur **(79)**.

Tablo 2.7. 2017 European LeukemiaNet AML’de Risk Sınıflandırması

Düşük risk
•t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
•inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
• FLT3-ITD içermeyen veya FLT3-ITD'nin düşük alelik oranı (<0.5) ile mutasyona uğramış NPM1
•Biallelik mutant <i>CEBPA</i>
Orta risk
• Mutasyona uğramış NPM1 ve FLT3-ITD'nin yüksek alelik oranı (> 0.5)
• FLT3-ITD içermeyen veya düşük alelik oranlı (<0.5) FLT3-ITD'ye sahip wild-tip NPM1
•t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
Yüksek risk
•t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
•t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i>
•t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
•inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i>
•Monozomi 5 ya da del(5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p)
•Kompleks karyotip, monozomal karyotip

•Wild-tip <i>NPM1</i> ve <i>FLT3</i> -ITD'nin yüksek allelik oranı (>0.5)
•Mutant <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> ya da <i>TP53</i>

Tablo 2.8. AML'de Sitogenetik Özellikler

Sitogenetik bulgu	Etkilenen gen	Klinik özellik	Prognoz	AML'de insidans
t(8;21)	<i>RUNX1/RUNX1T1</i>	genç yaş (ortalama yaş 30), AML-M2, auer rod+	iyi	%5-7
t(15;17)	<i>PML/RARA</i>	Genç yaş (ortalama yaş 40), AML-M3, DIK sık görülür	İyi; all trans retinoik asit tedavisi ile yüksek kür oranı	%5-8
t(11;17)	<i>ZBTB16/RARA</i>	AML-M3'e benzer ancak seyrek granüller vardır ve tipik biloba nükleus görülmez	all trans retinoik asit esaslı tedaviye zayıf yanıt	<%1
abn(16q22)	<i>CBFB/MYH11</i>	Genç yaş (ortalama yaş 35-40), AML-M4 (eozinofil belirgin))	iyi	%5
abn(11q23)		Yaş>50, AML-M5, ekstramedüller hastalık sık	kötü	%3
+8		Yaş>60	kötü	%3-10
del 5, del 7, 5q, 7q ya da kombinasyonları		Yaş>60, AML-M6, önceki MDS, sekonder AML'de sık	kötü	%15-20
Inv 3	<i>RPN1/MECOM</i>	Megakaryositlerde morfolojik anormallik, trombosit sayısı artmış	kötü	<%1
abn(p17)	<i>TP53</i>	Yaş<60	kötü	%5
+13		Yaş>60	kötü	%1-2
t(6;9)(p2;q34)	<i>DEK/NUP214</i>	AML-M2/AML-M4 (bazofili belirgin)	kötü	%1-2

t(9;22)	BCR/ABL1	Yaş>50, AML-M1, splenomegali belirgin, genellikle KML'den transforme	kötü	%1
t(1;22)	RBM15/MKL1	İnfant (1-3 yaş), AML-M7, organomegali belirgin	kötü	<%1
t(8;16)	KAT6A/CREBBP	AML M4/AML-M5, eritrofagositoz	kötü	<%1

2.1.7. Tedavi

Çoğu araştırmalarda AML'de yaş göz önüne alındığında net bir ayrım çizgisi olmasa da, "yaşlı yetişkinler" 60 yaşın üzerinde olarak tanımlanmıştır. Altmış yaş altındaki AML hastalarında tedavi “remisyon indüksiyon tedavisi” ve sağlanan remisyonun sürdürülebilmesi için “remisyon sonrası tedaviler” olarak iki aşamadan oluşur.

Remisyon indüksiyonda hedef, kemik iliğindeki lösemi hücrelerini (10^{12} adet) morfolojik olarak saptanamayacak düzeye (10^9 adet) indirmek ve normal hematopoezi sağlamaktır. Bununla birlikte, genellikle lösemi hücrelerinin önemli bir yükünün fark edilmediği, yani "minimal kalıntı hastalık" varlığının devam ettiği ve daha ileri tedavi yapılmadığında birkaç hafta veya ay içinde nükse yol açtığı varsayılır. Bu durum remisyon sonrası tedavilerin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Günümüzde standart remisyon indüksiyon tedavisi, yedi gün sürekli infüzyon sitarabin (ara-C, günde 100 veya 200 mg/m²) ve üç gün süreyle daunorubicin (60 veya günde 90 mg/m²) infüzyonundan oluşmaktadır (7+3 rejimi). Daunorubicinin yerine diğer antrasiklinlerden olan idarubicin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12mg/m²/gün (3 gün) da yaygın olarak kullanılmaktadır.

AML hastalarında tam remisyon, mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ ve kemik iliğindeki blast oranı %5'in altında olması şeklinde tanımlanır. Ayrıca tam remisyonunda ekstramedüller hastalık olmaması, blastlarda auer rod olmaması ve hastanın eritrosit transfüzyonundan bağımsız olması gereklidir. AML hastalarında birinci indüksiyon tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalara ikinci kez indüksiyon tedavisi uygulanır.

Yeni tanı AML olan yetişkin hastaların % 60-80'i yoğun indüksiyon kemoterapisi ile birlikte tam bir remisyona kavuşacaktır. Bununla birlikte, ek sitotoksik tedavi olmadan, bu hastaların neredeyse tamamı ortalama 4-8 ay içinde relaps gösterir **(80)**. Buna karşılık, remisyon sonrası tedavi alan hastalar, genç ve orta yaşlı erişkinlerde dört yıllık sağkalım oranları % 40 gibi yüksek bir seviyededir.

Remisyon sonrası tedavi için üç temel seçenek vardır. Bu seçenekler; konsolidasyon kemoterapisi, otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKIT) veya allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AKIT). Bu yaklaşımların hasta için seçimi klinik ve sitogenetik prognostik faktörlere bağlıdır.

En önemli prognostik faktör hastanın sitogenetik durumudur. Tam remisyon elde edilen iyi sitogenetik risk grubundaki hastalara yüksek doz Ara-C (3 g/m^2 , 12 saatte bir, 3 saat infüzyon, 1-3-5. günler) 3-4 siklus olarak uygulaması standart uygulamadır. İyi sitogenetik gruptaki AML hastalarında OKIT veya AKIT'in kemoterapiye üstünlüğü yoktur. Orta risk sitogenetik gruptaki AML hastalarına ise HLA tam uyumlu kardeş vericisi olan olgularda AKIT uygun bir seçimdir. Bu hastaların uygun vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz Ara-C sonrası OKIT uygulanması ya da 3-4 siklus yüksek doz Ara-C uygulaması diğer tedavi seçenekleridir. Kötü risk sitogenetik grubundaki AML hastalarına ise HLA uyumlu kardeş vericiden veya akraba dışı donörden AKIT önerilen tedavidir. AKIT şansı olmayan hastalara 1-2 siklus yüksek doz Ara-C sonrası OKIT uygulanabilir ya da bu hastalar klinik araştırma protokollerine yönlendirilmelidirler.

Yaşlı hastalarda AML yönetimi zor bir konudur **(81)**. Yaşlı yetişkinlerin, tedavi seçeneklerini sınırlayabilecek komorbiditeler daha fazladır. Aynı zamanda hastalığın ileri yaş grubunda, daha sık olumsuz AML alt tipleri ve kemoterapiye karşı daha dirençli olma eğilimleri vardır. Sonuçlar genç hastalardakinden daha kötüdür.

Klinik araştırmalar 60 yaş üzerindeki hastalarda tek ajan olarak kullanılan hipometile edici ajanlardan olan azasitidin ve desitabin'in, yeni teşhis edilen AML veya ileri MDS'li yaşlı hastaların bir bölümünde remisyon sağladığını ve potansiyel olarak sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir.

AML-M3 tanılı hastalarda indüksiyon tedavisinde ATRA (all trans retinoik asit) 45 mg/m^2 + daunorubicin 60 mg/m^2 (3 gün) + cytarabin 200 mg/m^2 (7 gün) devamlı infüzyon veya ATRA 45 mg/m^2 + idarubicin 12 mg/m^2 (2-4-6-8. günler) kullanılabilir. Konsolidasyon tedavisinde ATRA'nın dahil edildiği değişik kombine kemoterapi tedavileri uygulanmaktadır.

AML'de uygulanan kemoteropatlara bağlı bulantı, kusma, mukozit, diyare, böbrek ve karaciğer disfonksiyonu, nöropati gibi çok çeşitli yan etkiler gelişebilmektedir. Kemik iliği toksisitesine bağlı anemi, trombositopeni ve trombositopeni ilişkili kanamalar, nötropeni ve buna bağlı artmış enfeksiyon riski önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedirler.

2.2. Febril Nötropeni

Nötropenik hastalarda, nötrofil aracılı inflamatuvar yanıt bileşeni zayıfladığından dolayı bu hastalarda tek bir ateş, en erken enfeksiyon belirtisi olabilir (82). Sepsis sendromu ve ölüme ilerlemeyi önlemek için, nötropenik ateşin erken tanınması ve ampirik sistemik antibakteriyel tedavinin derhal başlatılması gerekmektedir. Nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir.

2.2.1. Ateş Tanımı

Vücut ısını etkileyecek herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral, tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38.0^\circ\text{C}$ sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edilmektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) nötropenik hastalarda ateşi $\geq 38.3^\circ\text{C}$ (101°F) ya da bir saatlik bir süre boyunca devam eden 38.0°C (100.4°F) vücut sıcaklığı olarak tanımlamaktadır.

Yaşlı ya da kortikosteroid kullanan hastalarda enfeksiyon sırasında ateş yanıtı olmayabilir. Bu nedenle bu hastalarda hipotansiyon, taşikardi, takipne, bilinç değişikliği gibi durumlar enfeksiyon kuşkusu açısından uyarıcı olmalıdır (84-86).

2.2.2. Nötropeni Tanımı

Nötropeni; nötrofil sayısının <1500 hücre/mikroL (μL), ağır nötropeni; nötrofil sayısının <500 hücre/ μL veya önümüzdeki 48 saat içinde <500 hücre/ μL

olması öngörülen durum olarak tanımlanmaktadır **(83,87)**. Klinik olarak ciddi enfeksiyon riski, nötrofil sayısı 500 hücre/ μ L'nin altına düştüğünde ya da nötropeni süresi uzadığında (>7 gün) görülür.

2.2.3. Nötropenik Ateş Sendromu

Nötropenik ateş üç başlık altında değerlendirilir **(87-89)**:

- Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon: Klinik bir enfeksiyon odağı ve buna bağlı bir patojen bulunan nötropenik ateş
- Klinik olarak belgelenmiş enfeksiyon: Klinik olarak odak var ancak ilişkili bir patojenin izolasyonu olmayan nötropenik ateş
- Nedeni açıklanamayan ateş: Klinik enfeksiyon odağı veya belirlenmiş bir patojen bulunmayan nötropenik ateş olarak tanımlanmaktadır.

2.2.4. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler

Febril nötropenik atakların ancak %20-30'unda bir enfeksiyon kaynağı saptanmıştır **(83,90)**. Sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusu bakteriyemi olup, hastaların %10-25'inde etken izole edilebilmiştir **(83)**. Tanımlanan enfeksiyonların %80'inin hastanın endojen florasından kaynaklandığı düşünülmektedir **(91)**. Kemoterapi ile ilişkili FEN'de saptanan etkenler tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Gram-negatif basiller (özellikle pseudomonas aeruginosa) 1980'li yıllara kadar nötropenik hastalarda en sık tespit edilen patojenlerdi **(92)**. Daha sonra, servislerde santral kateterlerin yaygın kullanımı nedeniyle gram-pozitif bakteriler en sık patojenler haline geldi **(93,94)**. Sık görülen gram-pozitif koklar arasında staphylococcus epidermidis, staphylococcus aureus ve streptokoklar bulunmaktadır; daha nadir görülen gram-pozitif organizmalar arasında corynebacterium jeikeium, bacillus spp, lactobacillus spp, cutibacterium (eski adı propionibacterium) acnes ve rhodococcus spp bulunur **(95)**.

Uzun süreli kalıcı santral venöz kateterlerin uygulanması, FEN ataklarında pseudomonas aeruginosa'yı kapsayan ampirik antibiyotik rejimlerinin kullanımı, gram-negatif etkenlere karşı kullanılan profilaktik antibiyotikler ve yeni kemoterapi rejimleri etken profilindeki değişikliklerin nedeni olarak görünmektedir **(59)**.

Bakteriler, n topenik ateşte en sık saptanan etkenlerdir **(97)**. Gram-negatif bakteriler genellikle daha ciddi enfeksiyonlarda etken olarak saptanmaktadır. 2000’li yıllar öncesi dönemde belgelenen etkenlerde gram-negatif bakterilerin gram-pozitif bakterilere doğru kaydığı görülmüştü, sonrasında antibiyotik dirençli gram-negatif suşların ortaya çıkmasıyla birlikte gram-negatif bakterilere doğru dönüş olduğu g r lmektedir **(98-101)**. Saptanmış olan gram-pozitif, gram-negatif bakterilerin oranı 60:40’tır **(98,102)**. S.epidermidis en sık görülen gram-pozitif patojendir ve gram-pozitif enfeksiyonların yaklaşık yarısını oluşturur. Diğer bakteriyel patojenlere göre daha az mortal seyirlidir**(102)**. Gram-pozitif bakteriler arasında, s.aureus ( zellikle metisiline dirençli suşlar), bazı viridans streptokoklar ve enterokoklar ( zellikle vankomisin dirençli suşlar) ciddi enfeksiyonlara neden olabilir **(94)**. Anaerobik bakteriler sindirim sisteminde bol miktarda olmasına rağmen, n topenik ateşli hastalarda seyrek patojenlerdir. Bununla birlikte nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, karın içi veya pelvik enfeksiyon, n topenik enterokolit (tiflit) ve anaerobik bakteriyemi patogenezi katkıda bulunabilirler.

Fungal patojenler n topenik ateşli yüksek riskli hastalarda g r l r. İnvaziv mantar enfeksiyonu riski, n topeni süresi ve şiddeti, antibiyotik kullanımının uzaması ve kemoterapi sayısı ile birlikte artar. N topenik hastalardaki febril atağın nedeni nadiren mantarlardır **(103)**. İnvaziv mantar enfeksiyonları, daha sıklıkla tekrarlayan n topenik ateşin bir nedeni olarak daha sonraki dönemlerde ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazen fungal enfeksiyonlar kemoterapiden önceki dönemde de ortaya çıkabilmektedirler. Candida spp ve aspergillus spp, n topeni sırasında en invaziv mantar enfeksiyonlarıdır. Candida spp; gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve bozulmuş bağırsak epitel yüzeyinden translokasyon yoluyla etken olmaktadır. Aspergillus spp; havadaki sporların solunum yollarına inhale edilmesi ile etken olmaktadır.

Kandidemi olan hastalarda çoğunlukla tek bulgu ateş olmaktadır, bazı hastalarda eritematöz makron d ler deri nodülleri oluşur. AML için standart remisyon-indüksiyon tedavisini takiben bildirilen kandidemiler genel olarak sitotoksik rejimin ilk gününden itibaren 16. günde gelişmektedir **(104)**. Kemoterapi sonrası yaygın kandidiyazis gelişen hastalar arasında hepatosplenik tutulum sık

görölür; hasta nötropeniden çıkana kadar belirtiler ve semptomlar genellikle yoktur. AML indüksiyon tedavisinden sonra hepatosplenik tutulum tanısına kadar geçen zaman, sitotoksik rejimin ilk gününden itibaren 26. günde olmuştur **(104)**.

Aspergillus spp, immünsüprese konakçıda sporların inhalasyonundan sonra ortaya çıkabilen yaygın bir fungal patojendir. Öncelikli olarak alt solunum yollarını etkiler, fakat aynı zamanda sinüs, merkezi sinir sistemi, kemik ve deri enfeksiyonuna da neden olabilir. Mukormikoz, immünsüprese konakçıda hayatı tehdit edici rhino-orbito-serebral ve pulmoner enfeksiyonlara neden olabilir. *Fusarium spp*'nin, immünsüprese konakçıda invaziv fungal enfeksiyonlara neden olma sıklığı giderek artmaktadır.

FEN hastalarında görülen en yaygın viral etkenleri herpes virüsleri oluşturur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen enfeksiyonlara daha sık raslanırken, diğer hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV enfeksiyonları daha nadir görölmektedir **(82)**.

Tablo 2.9. Nötropenik Ateşli Hastalarda İzole Edilen Patojenler (106)

Sık saptanan organizmalar	Daha az sıklıkla saptanan organizmalar	Nadir saptanan organizmalar
Gram negatif bakteri	Gram negatif bakteri	Mantar
Escherichia coli	Proteus spp	Cryptococcus spp
Klebsiella spp	Haemophilus spp	Histoplasma capsulatum
Enterobacter spp	Serratia spp	Coccidioides spp
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	Mucorales
Citrobacter spp	Capnocytophaga canimorsus	Pneumocystis jirovecii
Acinetobacter spp	Legionella spp	Virüs
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram pozitif bakteri	Gram pozitif bakteri	Varicella zoster virus
Koagulaz-negative staphylococ	Bacillus spp	Cytomegalovirus
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	Epstein-Barr virus
Enterococcus spp	Stomatococcus spp	Human herpesvirus 6
Viridans grup streptococ	Corynebacterium jeikeium	Enteroviruses
Streptococcus pneumoniae		Respiratory syncytial virus
Streptococcus pyogenes		Influenza virus
Diğer bakteriler		Parainfluenza virus

Clostridium difficile		Diğer
Anaerobes		Babesia spp
Mycobacteria		Plasmodium spp
Mantar		Toxoplasma spp
Aspergillus spp		Strongyloides stercoralis
Candida spp		Nocardia spp

2.2.5. Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi

Febril nötrojeni dönemde hastaların sepsis sendromuna ve muhtemelen ölüme ilerlemelerini önlemek için, nötrojenik ateşin erkenden tanınması, hızlıca risk değerlendirmesinin yapılması ve zaman kaybetmeden uygun tedavinin başlanması hayatidir.

Nötrojenik ateş sendromunun gelişimini öngören risk faktörleri hastaya, hastalığa ve tedaviye bağlı olarak alt gruplar halinde incelenebilir (107). Hastaya ilişkin yüksek risk faktörleri ileri yaş (özellikle 65 yaş ve üstü) (108-111), yüksek vücut yüzeyi alanı (84), mevcut aktif kardiyovasküler, renal, endokrin veya pulmoner komorbiditelere dayanan kötü performans durumu (85,112), kötü beslenme durumu (86) gibi faktörlerdir. Risk değerlendirmesindeki amaç prognozu tahmin etmenin yanında hastaya verilecek tedavinin oral ya da IV, yatarak ya da ayakta alabilmesi gibi durumların belirlenmesinde önemlidir.

Düşük riskli ve yüksek riskli hastaların ayırımında IDSA (Infectious Diseases Society of America), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society of Medical Oncology), ASCO (American Society for Clinical Oncology) kılavuzları yol gösterici olmaktadır.

FEN hastalarında risk belirlemede en önemli parametre nötrojenin düzeyi ve süresidir. Düşük riskli hastalar ≤ 7 gün süreyle nötrojenik (nötrofil < 500 hücre/ μ L) olması beklenen ve aktif komorbiditeleri veya önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu kanıtı bulunmayan hastalardır. Yüksek riskli hastalar > 7 gün boyunca nötrojenik (nötrofil < 500 hücre/ μ L) olması beklenen kişilerdir. Sürekli

komorbiditeleri olan veya önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan nötropenik ateşli hastalar, nötropeni süresine bakılmaksızın yüksek risk olarak da kabul edilirler.

Bazı uzmanlar ise yüksek riskli hastaları, bu hastaların yaşamı tehdit eden komplikasyonlara sahip olma olasılığının en yüksek olduğu durumu > 7 gün boyunca derin nötropenik (nötrofil ≤ 100 hücre/ μ L) olması beklenen kişiler olarak tanımlamışlardır **(83,113,114)**. Derin ve uzamış nötropenin görülme olasılığı AKIT hastalarında ya da akut lösemi için indüksiyon kemoterapisi uygulanan hastalarda yüksektir. OKIT uygulanan hastalar ya da konsolidasyon kemoterapisi alan hastalarda risk daha düşüktür.

Klinik pratikte MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk endeksi, nötropenik ateş ile ilgili tıbbi komplikasyonların riskini ölçmek için onaylanmış kullanımı kolay bir skaladır **(87,115-126)**.

Tablo 2.10. Ciddi Komplikasyon Riski Yüksek Hastalar (83,107,118)

Aşağıdaki özelliklerin herhangi birine sahip hastaların, nötropenik ateş atakları sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir.
>7 gün, nötrofil <500 hücre/ μ L
Herhangi bir komorbid durum varlığı: -Hemodinamik instabilite -Oral ya da gastrointestinal mukozit (yutma güçlüğü ve diyare ile birlikte) -Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) -Yeni gelişen mental, nörolojik problem -İntravasküler kateter ya da kateter tünel enfeksiyonu -Yeni pulmoner infiltrasyon ya da hipoksi -Altta yatan kronik akciğer hastalığı -Kompleks enfeksiyon

Son 2 ay içinde alemtuzumab kullanımı
Ateş geliştiğinde hastanede yatıyor olmak
Kontrol altına alınamamış kanser
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (aminotransferaz seviyesinin normalin 5 katından yüksek olması) ya da böbrek yetmezliği (glomeruler filtrasyon hızı <30 mL/min)
MASCC skoru <21

Tablo 2.11. Febril Nötropenik Hastalarda MASCC Skorlama Sistemi

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

¹ Dört satırdan yalnız birisi seçilecek , ² Yaşı 16'dan küçüklere uygulanamaz.

Tablo 2.12. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; NCCN 2014 Kılavuzu

Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;
Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması (hastanede yatmıyor olması)
Komorbidite yokluğu
Nötropenin 7 günden az olması
Performans durumunun iyi olması (ECOG 0 ya da 1)
Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması
MASCC skorunun>21 olması

2.2.6. Klinik Bulgular

Nötropenik hastalarda ateş çoğu zaman enfeksiyonun tek belirtisi olabilir hatta yaşlı hastalarda ateş yanıtı da olmayabilir. Pnömoni nötropenik hastada mortaliteye neden olan enfeksiyonların çoğundan sorumludur ve özellikle başlangıç döneminde öksürük, balgam gibi klinik yakınmalar veya herhangi bir muayene bulgusu olmadan da pnömoni mevcut olabilir. Bu hastalarda idrar yolu enfeksiyonunda pyüri saptanmayabilir, fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir (119). Cilt enfeksiyonlarında kızarıklık, şişlik görülmeyebilir, bazen tek bulgu ağrı olabilir. Oral kavite, boğaz bakışı, sinüs hasasiyeti varlığı, akciğer ve

kardiyak muayene, batin muayenesi, ayrıntılı cilt muayenesin günlük yapılması önemlidir. Özellikle sık enfeksiyon odağı olan perianal bakının yapılması büyük önem taşır. Hastalar yakınmalarına yönelik günlük sorgulanmalıdır. Üriner sonda varlığı, kateter varlığı ayrıca önemlidir. Hastanın önceki ateş geçmişi, eski enfeksiyon odağı, saptanmış olan etkenin araştırılması gerekmektedir. Hastanın animikrobiyal profilaksi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca kan transfüzyon reaksiyonu gibi enfeksiyöz olmayan ateş durumları da göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda klinik ipuçlarının az olabilmesi nedeni ile mikrobiyolojik ve radyolojik tüm olanaklar kullanılmalıdır **(120)**. Febril nötropeni mortalitesinin yüksek olması nedeni ile bu hastalarda ayrıntılı anamnez ve günlük fizik muayene büyük önem taşımaktadır.

2.2.7. Laboratuvar ve Radyoloji

FEN ataklarında hastalar; hemogram, serum kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, transaminazlar ve idrar analizi ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Laboratuvar parametreleri risk sınıflaması yapılabilmesi için gereklidir. Aynı zamanda verilen kemoteropatiklerin toksik durum takibi ve ilaçların doz regülasyonunun yapılabilmesi için de kullanılmaktadır. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene yapılmalı ve kan kültürü takipleri ile enfeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır **(121)**. Ateşi olan nötropenik hastalardan ampirik tedaviye başlamadan önce 30 dk ara ile en az iki periferik venden, santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere yine en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır **(122,123)**. Enfeksiyon bulguları varsa idrar, boğaz, varsa yara kültürleri alınmalı, ishali olan hastada dışkı mikroskopik incelemesi yapılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Gerekirse bronkoalveolar lavaj (BAL) da yapılmalıdır. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez, ancak mental durum değişikliklerinde yapılmalıdır. SSS enfeksiyonu bulguları varsa BOS (beyin omurilik sıvısı)'tan direkt bakı ve kültür için örnekler alınmalıdır **(82)**. Solunum yolu örneği olarak balgam çok anlamlı değildir. BAL, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir **(122)**. Aspergillus galaktomannan antijeni gibi serumdan fungal belirteçleri kontrol etmek, yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir.

Nötropenik hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları genellikle düz radyografilerden daha yararlıdır. Ateş gelişen hastada akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir; ancak grafi normal ise de pnömoni varlığı ekarte edilemez; çünkü pulmoner infiltratlar derin nötropeni sırasında düz radyografi ile açıkça görülemeyebilir. Bu nedenle tedavinin 5-7. gününde ateşi devam eden olgulara mutlaka yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekilmelidir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda HRCT’de saptanan ‘hava-hilal’ görünümü, aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur **(82.)**. Hepatosplenik kandidiyaz yönünden abdomen ultrasonografisi (USG) faydalı olabilir. Karın ağrısı, diyare, batında hassasiyet varlığı olan hastalar nötropenik enterokolit açısından batın USG (ultrasonografi) ile değerlendirilmelidir. İleus, perforasyon şüphesi olan hastaların kontrastlı batın BT ile değerlendirilmesi gereklidir.

2.2.8. Tedavi

Nötropenik bir hastada ateş tıbbi acil bir durum olarak düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik başlanmasının geciktirilmesi durumunda mortalite oranlarının %70’e kadar arttığını belgelendi **(82)**. Bu nedenle, bu tür hastaların değerlendirilmesi derhal yapılmalı ve mümkün olduğu kadar kısa sürede ve tam dozlarda (renal ve hepatik fonksiyon için ayarlanmış) geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir.

Ampirik tedavinin amacı, nötropenik hastalarda ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyona neden olabilecek en olası ve en tehlikeli patojenlere yer vermektir **(132)**. Antibiyotikler genellikle ampirik olarak başlanır, ancak şüphelenilen ya da bilinen enfeksiyonlar her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik seçiminde hastanın öyküsü, bilinen alerjisi, semptomları, son antibiyotik kullanımı, önceki kültür verisi ve kurumsal nozokomiyal patojenler göz önünde bulundurulmalıdır **(133)**. Bu ayrıntılı araştırma ilk ampirik antibiyotik başlanma süresini asla geciktirmemelidir. Ayrıntılı araştırma antibiyotik uygulanması sonrasında yapılmalıdır.

Tüm ateşli nötropenik hastalarda, ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, kan kültürleri elde edildikten hemen sonra ve diğer araştırmaların

tamamlanmasından önce başlatılmalıdır **(85,105)**. Antimikrobiyal tedavi, en geç ilk ateşten 60 dakika sonra yapılmalıdır **(60,96,105,107)**. Bazı araştırmacılar ilk ampirik antimikrobiyal tedavinin 30 dakika içinde uygulanması gerektiğini savunmuştur **(77)**. Kısacası antibiyotiklerin mümkün olan en erken sürede verilmesi gerekliliği kabul edilmektedir.

Nötropenik ateş atakları sırasında tanımlanan en sık görülen patojenler gram-pozitif bakteriler olmasına rağmen sepsis ile birlikteliği nedeniyle gram-negatif patojenlerin geniş ölçüde kapsanması önemlidir **(138,139)**. Ayrıca, gram-negatif organizmalar, kan dolaşımı dışındaki bölgelerdeki (örneğin, solunum yolu, safra yolları, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve deri) enfeksiyonların çoğuna neden olmaya devam etmektedirler **(59)** ve artan sayıda polimikrobiyal olma eğilimindedirler **(39,138,141)**. Klinisyenler, kendi kurumlarındaki mevcut mikrobiyoloji sürveyans verilerinin merkezden merkeze ve zamana göre geniş çapta değişebileceğini bilmelidirler **(64,124)**.

Düşük riskli hastalar için önerilen ilk ampirik antibakteriyel rejim, oral florokinolon (günde bir kez oral yoldan 750 mg siprofloksasin veya günde bir kez oral olarak 750 mg levofloksasin) ve amoksisilin-klavulanik asit (500 mg / 125 mg günlük oral olarak üç kez) olarak önerilmektedir **(107, 131)**.

Florokinolon esaslı antibakteriyel profilaksi alan hastalara florokinolon esaslı başlangıç ampirik antibakteriyel tedavi verilmemelidir **(56, 131)**. Penisilin aşırı duyarlılığı öyküsü olan hastalar için, amoksisilin-klavulanik asit yerine klindamisin (günde dört kez 300 mg) veya sefiksim (günde bir kez 400 mg) verilebilir **(131)**.

Yüksek riskli hastalarda sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi antipseudomonal bir beta-laktam ajan ile monoterapinin başlatılması önerilmektedir. Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Glikopeptidler başlangıç rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir; ancak hemodinamik instabilite bulguları olan, beklenen nötropeni süresi on günden fazla olan ve ek olarak daha önce kinolon profilaksisi alan, ağır mukoziti veya kalıcı kateter tünel enfeksiyonu olan, metisilin-rezistans-

staphylococcus aureus (MRSA) veya enterokok spp. kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir **(121,126-129)**.

Vankomisin, spesifik gram-pozitif aktiviteye sahip bir ajan belirtildiğinde kullanılan en sık ve ilk antibakteriyel ilaçlardandır. Linezolid, vankomisine intoleransı olan hastalar için bir alternatiftir. Myelosüpreseyon yapıcı etkisi açısından takip gerektirmektedir **(20,89)**. Daptomisin, vankomisine alternatif bir diğer seçenektir, ancak pulmoner enfeksiyonlar için kullanılmamalıdır; çünkü solunum yollarında yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşmaz.

İlk tedavi rejimi klinik ve mikrobiyolojik verilere göre değiştirilmelidir. Belgelenmiş enfeksiyonlar (klinik bulgulara veya mikrobiyolojik verilere dayanılarak), izole edilen organizmaların duyarlılıklarına göre başlanmış olan antibakteriyel tedavi yeniden düzenlenmelidir.

Başlangıçta vankomisin, daptomisin, teikoplanin gibi tedaviler başlanmışsa gram-pozitif bir enfeksiyon bulgusu yoksa 2-3 gün sonra kesilmelidir. Vankomisin tedavisinin aşırı kullanımı, direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Nötropenik ateş için standart antimikrobiyal rejimin ilk dozlarından sonra hemodinamik olarak instabil olan hastalar için antibakteriyel rejim, dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakterilerin yanı sıra mantarları da kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Ampirik antifungal başlanması, geniş spektrumlu bir antibakteriyel rejimden 4-7 gün sonra hala ateş bulunan ve tanımlanmış başka bir ateş kaynağı olmayan yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir. 2-4 gün sonra ateşi devam eden nötropenik hastaların yeniden değerlendirilmesi için algoritmalar geliştirilmiştir **(82)**. Sürekli ateşli hastaların tedavisinde kilit faktörler, hastanın klinik olarak stabil olup olmadığı, belirlenmiş bir enfeksiyon yeri olup olmadığı ve hastanın tahmini nötropeniden çıkma zamanıdır. Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte ≥ 4 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar ampirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha

erken dönemde başlanabilir **(121,125)**. Ampirik antifungal tedavi için 2010 IDSA kılavuzunda nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedavi için uygun seçenekler olarak amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol veya itrakonazolü önerir **(82)**.

Ampirik antibiyotik tedavisiyle ateşi düşen hastalarda; nötropeni varlığı ve hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nötropenisi düzeldiğinde antimikrobiyal tedavi kesilmelidir. Ampirik antibakteriyel tedavi ile 4-7 günde ateşi düşmeyen hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır **(125-127,130)**.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ocak 2012 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi erişkin Hematoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören 155 erişkin AML tanılı hasta alındı. Bu hastaların yatışları sırasında gelişen 337 FEN atağı retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alındı.

AML tanısı, klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi, histokimyasal boyama, flow sitometri ve/veya sitogenetik değerlendirme ile FAB ve DSÖ kriterlerine göre konuldu.

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

Hasta verileri EÜTF hastanesi elektronik dosya sisteminden temin edildi. Dosyalardan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, hastaneye yatış sayısı, ek hastalıkları, sigara kullanım durumu, üriner sonda ve santral venöz kateter varlığı, kemoterapinin kaçınıcı günü ve nötropeninin kaçınıcı günü ateş çıktığı, ateşe eşlik eden majör semptom ve majör muayene bulgusu, saptanan primer enfeksiyon odağı, anormal radyolojik bulgu varlığı (tomografi ve ultrasonografi), ilk nötropenik ateş saptanan gün bakılan nötrofil, hemoglobin, trombosit, ALT (alanin aminotransferaz), üre,

kreatinin değerleri, en yüksek saptanan CRP (C reaktif protein) değeri, ntopenik dönemin süresi, toplam ntopenik ateş epizot sayısı, kanda galaktomannan antijeni (KGA) ve CMV (sitomegalovirus) saptanma durumu, kültür pozitif alan, kültürde izole edilen ajan ve hastaların sağkalım durumu kaydedildi.

Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Kan kültürlerinin otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldığı saptandı.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS.23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması ki-kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Olguların Demografik zellikleri

Parametre	Sayı
Hasta Sayısı	155
Atak sayısı	337
Kadın/Erkek	57/98
Yaş Ortalaması	51.56(SD $\pm$ 14.82)

Çalışmamızda EÜTF hastanesinde yatarak tedavi gören 155 erişkin hastada gelişen 337 FEN atağı incelendi. Hastaların %36.73' (57 kişi) kadın iken %63.22'si (98 kişi) erkekti. Kadın hastalarımızın yaş ortalaması 52.8(SD $\pm$ 14.39), erkek hastalarımızın yaş ortalaması 51.16(SD $\pm$ 15.19) olarak saptandı. Toplam 155 hastanın yaş ortalaması ise 51.56(SD $\pm$ 14.82) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2. Olguların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

	Kadın	Erkek
N (adet)	57	98
Yüzde (%)	36.73	63.22
Yaş Ortalaması	52.80(SD±14.39)	51.16(SD±15.19)
Toplam Yaş Ortalaması	51.56(SD±14.82)	

Olguların %84.52'si (131 kişi) AML, %12.90'ı (20 kişi) MDS'den AML'ye dönüşüm ve %2.58'i (4 kişi) bifenotipik lösemi tanısı almıştır.

Erkeklerin ortalama FEN atak sayısı 2.98 iken kadınların 2.93'tür. Cinsiyet ile FEN atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.867).

Tablo 4.3. FEN Atak Sayısı İle Cinsiyet İlişkisi

	Cinsiyet	N (adet)	Ortalama
Ateş Atak Sayısı	Erkek	98	2.98
	Kadın	57	2.93

Mann-Whitney U p Değeri	0.867
--------------------------------	-------

Tablo 4.4. Nötropenik Ateş Döneminde Bakılan Laboratuvar Değerleri

	Ortalama	Standart Sapma
Nötrofil Düzeyi ($10^3/\mu\text{L}$)	244.418	1988.08
Hemoglobin Düzeyi (gr/dl)	8.99	5.49
Trombosit Düzeyi ($10^3/\mu\text{L}$)	29549	26008.2
ALT (U/L)	37.30	47.05
Üre (mg/dl)	35.11	25.88
Kreatinin (mg/dl)	0.80	0.60
En Yüksek CRP(mg/dl)	19.5797	10.9537
Nötropenin Toplam Süresi (gün)	29.41	27.10

Hastaların ilk ateşi KT sonrası ortalama 8.85 gün sonra, nötropenin geliştiği ilk günden ise ortalama 7.10 gün sonra çıkmıştır.

Hastaların %16.91'inde (57 kişi) KGA (kanda galaktomannan antijeni) değeri pozitif iken, %8.61'inin (29 kişi) CMV (sitomegalovirus) DNA değeri pozitif saptanmıştır.

Hastaların %43.92'sinde (148 kişi) ateşe eşlik eden patolojik muayene bulgusuna rastlanmıştır. Bu bulguların %26.35'inde (39 kişi) ral-ronküs-hipoksi, %22.97'sinde (34 kişi) batında defans-rebound-hassasiyet, %18.24'ünde (27 kişi) kateter çevresinde kızarıklık-şişlik, %12.84'ünde (19 kişi) anal bölgede kızarıklık-şişlik-hemoroid, %12.16'sında (18 kişi) hipotansiyon, %8.11'inde (12 kişi) mukozit ve %4.73'ünde (7 kişi) sinüslerde hassasiyet saptanmıştır.

Tablo 4.5. Hastalarda Saptanan Patolojik Muayene Bulguları

Patolojik Muayene Bulgusu	N (adet)	Yüzde (%)
Var	148	43.92
Yok	189	56.08
Ral-Ronküs-Hipoksi	39	26.35
Batında Defans-Rebound-Hassasiyet	34	22.97
Kateter Çevresinde Kızarıklık-Şişlik	27	18.24
Anal Bölgede Kızarıklık-Şişlik-Hemoroid	19	12.84
Hipotansiyon	18	12.16
Mukozit	12	8.11
Sinüslerde Hassasiyet	7	4.73

FEN ataklarının %73.89'unda (249 kişi) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanmıştır. Bu hastaların %56.22'sinde (140 kişi) akciğer enfeksiyonu, %32.93'ünde (82 kişi) kateter enfeksiyonu, %26.10'unda (65

kişi) GİS (gastrointestinal sistem) enfeksiyonu, %20.08'inde (50 kişi) GÜS (genitoüriner sistem) enfeksiyonu, %11.24'ünde (28 kişi) yumuşak doku enfeksiyonu ve %5.22'sinde (13 kişi) sinüs enfeksiyonu saptanmıştır.

Ayrıca hastaların %63.5'inde (214 kişi) santral venöz kateter mevcuttu. Bunların %38.78'inde (83 tanesinde) kateter kültürlerinde üreme saptanmıştır. Hastaların %3.26'sinde (11 kişi) üriner sonda vardı ve bunların %27.27'sinde (3 tanesinde) idrar kültürlerinde üreme saptanmıştır. Hastaların %26.11'inde herhangi bir odak saptanamamıştır.

Tablo 4.6. Enfeksiyon Odaklarının Dağılımları

Saptanan Enfeksiyon Odağı	N (adet)	Yüzde (%)
Var	249	73.89
Yok	88	26.11
Akciğer Enfeksiyonları	140	56.22
Kateter Enfeksiyonu	82	32.93
GİS Enfeksiyonu	65	26.10
GÜS Enfeksiyonu	50	20.08
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	28	11.24
Sinüs Enfeksiyonu	13	5.22

BT (bilgisayarlı tomografi) bulguları incelenmiş ve %38.58'inde (130 kişi) patolojik BT bulgusu saptanmıştır. Bunların %56.15'inde (73 kişi) fungal pnömoni, %28.46'sında (37 kişi) pnömoni/bronkopnömoni/bronşit, %9.23'ünde (12 kişi) viral/atipik pnömoni, %8.46'sında (11 kişi) fungal sinüzit, %5.38'inde (7 kişi) PCP

pnömonisi, %5.38'inde (7 kişi) tiflit, %3.85'inde (5 kişi) ileus/divertikülit ve %2.31'inde (3 kişi) ARDS saptanmıştır.

Hastaların %16.91'inde (57 kişi) KGA değeri pozitif saptanmıştır. KGA pozitifliği saptanmış olan 57 hastanın 22'sinin (%38.5) HRCT'sinde fungal pnömoni bulgusu saptanmamıştır. HRCT'de fungal pnömoni bulgusu saptanan 73 hastanın ise 46'sında (%63.01) KGA değeri negatif saptanmıştır.

Ayrıca bir tane balgam, bir tane de DTA örneğinde aspergillus üremesi olmuştur ve bu iki hastanın HRCT'leri fungal pnömoni ile uyumlu iken KGA değerlerinin negatif olduğu görüldü. Bir tane DTA örneğinde aspergillus fumigatus üremesi olan hastanın HRCT'si fungal pnömoni ile uyumluydu, aynı zamanda da KGA değeri pozitif saptandı. BAL örneğinde m.tbc saptanan bir hastanın HRCT'sinin fungal pnömoni ile uyumlu olarak raporlandığı görüldü.

Tablo 4.7. Patolojik BT Bulguları

Patolojik BT Bulgusu	N (adet)	Yüzde (%)
Var	130	38.58
Yok	207	61.42
Fungal Pnömoni	73	56.15
Pnömoni/Bronkopnömoni/Bronşit	37	28.46
Viral/Atipik Pnömoni	12	9.23
Fungal Sinüzit	11	8.46
PCP Pnömonisi	7	5.38
Tiflit	7	5.38
İleus/Divertikülit	5	3.85
ARDS	3	2.31

Hastaların USG bulguları incelenmiş ve %10,69’nda (36 kişi) patolojik USG bulgusu saptanmıştır. Bunların %8.90’ında (30 kişi) tiflit, %0.60’ında (2 kişi) selülit, %0.30’unda (1 kişi) apse, %0.30’unda (1 kişi) kolesistit, %0.30’unda (1 kişi) tiflit+kolesistit ve %0.30’unda (1 kişi) inguinal lenfadenit saptanmıştır.

Tablo 4.8. Patolojik USG Bulguları

Patolojik USG Bulgusu	N (adet)	Yüzde (%)
Var	36	10,69
Yok	301	89.31
Tiflit	30	8.90
Selülit	2	0.60
Apse	1	0.30
Kolesistit	1	0.30
Tiflit+kolesistit	1	0.30
İnguinal lenfadenit	1	0.30

Yapılan incelemede bir tane hastada sistemik hepatosplenik kandidiazis saptanmıştır. Bu hastada BT incelemesi hepatosplenik kandidiazis olarak raporlanmış, aynı zamanda hastanın kan ve cilt bx’nde candida üremesi saptanmıştır.

Batında hassasiyet, defans, rebound, diyare vb yakınmalar ile yapılan görüntülemelerde (BT ve USG) 37 hastada tiflit, 2 hastada kolesistit, 3 hastada ileus, 1 hastada akut apendisit, 2 hastada divertikülit saptanmıştır.

FEN ataklarının %54.90'unda (185 kişi) kültür (kx) pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların %57.30'unda (106 kişi) periferik kan, %45.41'inde (84 kişi) kateter-kateter ucu, %26.49'unda (49 kişi) idrar ve %7.57'sinde (14 kişi) balgam-DTA-BAL kültürlerinde pozitiflik saptanmıştır. 337 FEN döneminde, kan kx pozitifliği % 31.4 (106 adet) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.9. Kültür Pozitifliği Saptanan Alanlar

Kx Pozitifliği	N (adet)	Yüzde (%)
Var	185	54.90
Yok	152	45.10
Periferik kan kx pozitifliği	106	57.30
Kateter-kateter ucu kx pozitifliği	84	45.41
İdrar kx pozitifliği	49	26.49
Balgam-DTA-BAL kx pozitifliği	14	7.57

Hastaların %45.10'unda herhangi bir etken izole edilememiştir. Etken izole edilenlerin %48.66'sı bakteri, %2.67'si mantar, %3.57'si hem bakteri hem mantardır. Bakteri izole edilenlerin %62.16'sı gram-negatif bakteri, %54.05'i gram-pozitif bakteri, %1.08'i anaerob bakteridir.

İzole edilen mikroorganizmaların %37.30'unun KNS (koagülaz negatif stafilokok), %36.21'inin E.coli, %17.30'unun enterococ, %12.43'ünün klebsiella, %8.65'inin acinetobacter, %6.49'unun ESBL+ E.coli, %5.95'inin pseudomanas, %5.40'ının VRE (vankomisin dirençli enterokok), %3.78'inin candida, %3.78'inin enterobacter, %3.78'inin stenotrophomanas, %3.24'ünün aspergillus, %2.16'sının aeromanas, %2.16'sının streptococ, %2.16'sının CRE (karbapenem dirençli enterokok), %1.62'sinin proteus, %1.62'sinin stafilococcus aureus, %1.08'inin corneobacterium olduğu görüldü.

Tablo 4.10. İzole Edilen Ajanlar

İzole Edilen Ajan	N (adet)	Yüzde (%)
KNS	69	37.30
E.coli	67	36.21
Enterococ	32	17.30
Klebsielle	23	12.43
Acinetobacter	16	8.65
ESBL+ E.coli	12	6.49
Pseudomanas	11	5.95
VRE	10	5.40
Candida	7	3.78
Enterobacter	7	3.78

Stenotrophomanas	7	3.78
Aspergillus	6	3.24
Aeromanas	4	2.16
Streptococ	4	2.16
CRE	4	2.16
Proteus	3	1.62
Stafilococcus aureus	3	1.62
Corneobacterium	2	1.08

Ayrıntılı bakıldığında 1 tane BAL örneklemeinde mycobacterium tuberculosis (m.tbc), 2 tane kan kx'nde candida tropicalis, 1 hastanın kan ve cilt bx'nde eş zamanlı candida tropicalis, 2 tane sinüs örneklemeinde küf mantarı, 1 tane balgam kx'nde aspergillus niger, 1 tane DTA kx'nde aspergillus fumigatus, 1 tane DTA örneğinde aspergillus spp, 1 tane dil bx'nde candida kefir ve acremonium, 1 tane ağız içi lezyondan alınan bx'de mucor, 2 tane burun içindeki lezyondan alınan bx'de aspergillus fumigatus, 1 tane burun içindeki lezyondan alınan bx'de fusarium, bir hastanın kan ve kateter kx'nde eş zamanlı maya, 1 tane kan kx'nde trichosporium spp, 1 tane kan kx'nde aeromanas sobria üremesi oldu.

Hastaların %32.94'ü (111 kişi) sigara kullanırken %67.06'sı (226 kişi) sigara kullanmamaktadır. Sigara içilme durumuna göre akciğer enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içmeyen hastaların 144'nde akciğer enfeksiyonu yokken 82 hastada akciğer enfeksiyonu görülmüştür. Sigara içenlerin 53 tanesinde akciğer enfeksiyonu yokken 58 hastada akciğer enfeksiyonu görülmektedir. Yapılan analize göre sigara içenlerde akciğer enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.007).

Tablo 4.11. Sigara İle Akciğer Enfeksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki

Sigara	Akciğer Enfeksiyonu	
	Yok	Var
İçmiyor	144	82
İçiyor	53	58
Ki Kare p Değeri	0.007	

Hastanemizde FEN ataklarının %27'si (91 kişi) exitusla (ex) sonuçlanmıştır. Toplam 155 hastanın 91'i ex olmuştur (%58.70).

AML tanısı olanların 72'si (%24.8'i) ex olmuşken MDS'den AML'ye dönüşüm olan hastaların 19'u (%40.4'ü) ex olmuştur. Tanı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0.033).

Hastaların ek hastalıklarının varlığı ile mortalite durumları kıyaslanmıştır. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki söz konusudur (p: 0.018).

Tablo 4.12. Ek hastalık İle Mortalite İlişkisi

Ek Hastalık	Mortalite	
	Ex	Yaşıyor
Yok	43	152
Var	48	94
Ki Kare p Değeri	0,018	

Cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde, erkeklerin 59'u ex olmuşken kadınların 32'si ex olmuştur. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (p: 0.452)

Tablo 4.13. Cinsiyet İle Mortalite İlişkisi

Cinsiyet	Mortalite	
	Ex	Yaşıyor
Erkek	59	148
Kadın	32	98
Ki Kare p Değeri	0.452	

Yaş ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ex olan hastaların yaş ortalaması 54.57 (SD±14.5420)(ortanca yaş 55) iken yaşayan hastaların yaş ortalaması 47.14 (SD±14.4428)'tür (ortanca yaş 48). Yaş arttıkça mortalitede artış olduğu, yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.000).

Tablo 4.14. Yaş İle Mortalite İlişkisi

Yaş	Mortalite	N (adet)	Ortalama/Ortanca
	Ex	91	54.57(SD±14.5420)/55
	Yaşıyor	246	47.14(SD±14.4428)/48
Mann-Whitney U p Değeri		0.000	

Son olarak saptanan enfeksiyon alanı ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş; buna göre %40.71 ile en çok akciğer enfeksiyonu görülen hastalar ex olurken %32.30 ile GİS enfeksiyonu, %26 ile GÜS enfeksiyonu, %25.30 ile kateter enfeksiyonu, %25 ile yumuşak doku enfeksiyonu ve %23.07 ile sinüs enfeksiyonu olan hastalar ex olmuştur.

Tablo 4.15. Enfeksiyon Saptanan Alan İle Mortalite Arasındaki İlişki

Enfeksiyon Grupları	Mortalite		
	Ex: N(adet)	Ex: yüzde (%)	Yaşıyor: N(adet)
Akciğer Enfeksiyonu	57	40.71	83
Kateter Enfeksiyonu	21	25.30	62
GİS Enfeksiyonu	21	32.30	44
GÜS Enfeksiyonu	13	26	37
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	7	25	21
Sinüs Enfeksiyonu	3	23.07	10

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignitelerde; hastalığın kendisi, nötropenik süreç ve uygulanan kemoterapi protokolleri nedeni ile bu hastaların enfeksiyonlara duyarlılıkları artmaktadır. Nötropenik ve kemoterapi alan hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeni ile enfeksiyonun beklenen klasik semptom ve bulguları olmayabilir. Bu hastalarda tek semptom ateş olabildiği için nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyon ile ilişkili kabul edilmeli ve acil olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve en kısa sürede ampirik antibiyotik başlanması hayati öneme sahiptir. Ampirik antibiyotik seçiminde hastanın primer hastalığı, aldığı kemoterapi protokolü, önceki FEN atağında saptanan etkenler, nötropenin düzeyi ve süresi önemli olmaktadır. FEN ataklarında ölümlerin çoğu bakteriler ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, enfeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80, solid tümörlü hastalarda ise %50 olduğunu göstermektedir (126,127). FEN ataklarında doğru ve hızlı ampirik antibiyotik

başlanması önemlidir. Bu nedenle her kliniğin kendi etken profili de ampirik antibiyotik seçiminde önemli olmaktadır. Bu amaçla, kliniğimizde AML nedeni ile takip ettiğimiz hastaların FEN dönemleri, enfeksiyon kategorileri, semptom ve muayene bulguları, izole edilen mikroorganizmalar ve mortalite oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML ve AKIT hastalarıdır **(126)**. Nötropenik ataklarda enfeksiyonun tek bulgusu bazen bakteriyemi olup, belirlenen etkenler hasta yönetimi için çok kıymetlidir. Literatürde farklı çalışmalarda bakteriyemi oranı %10-25 ile %45.9 saptanan sonuçlar bildirilmiştir **(83,119)**. Bizim çalışmamızda bakteriyemi oranı %31.4 saptanmıştır.

Febril nötropenik ataklarda gram-negatif basiller, özellikle pseudomonas aeruginosa, 1980'li yıllara kadar en sık tespit edilen patojenlerdi **(92)**. Ardından gram-pozitif bakteriler en yaygın patojenler haline geldi **(93,94)**. 2000 yılları öncesi dönemde görülen enfeksiyonlarda gram-negatif bakterilerin gram-pozitif bakteriye doğru kayması, genel olarak gram-negatif bakterilere doğru bir eğilimle tekrar değişmeye başlamıştır ve antibiyotik dirençli gram-negatif suşlar ortaya çıkmaktadır **(98-101)**. Bununla birlikte, 2000 yılları sonrasında kanser hastalarında bakteriemisinin nedeni olarak gram-pozitif ile gram-negatif bakterilerin oranı 60:40 kalmaktadır **(98,102)**. Calpathi ve arkadaşlarının 2011-2012 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada %89.7'sini hematolojik malignitelerin oluşturduğu 333 FEN atağı incelenmiş ve gram-negatif organizmaların oranı daha yüksek saptanmış. Kimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2007-2015 yılları arasında AML tanılı hastalar FEN atakları döneminde incelenmiş. Gram-pozitif üreme ve gram-negatif üreme oranları sırası ile %73 ve %26 olarak saptanmış, ayrıca gram-pozitif üremede en sık S.aureus, gram-negatif üremede en sık E.coli görülmüş. Ajay ve arkadaşlarının 95 AML hastasını, 382 febril ataklarını inceledikleri bir çalışmada gram-negatif enfeksiyonun sıklığı (%63) daha fazla bulunmuştur **(132)**. Amad ve arkadaşlarının 89 tane akut lösemi hastasını (37 tane ALL, 52 tane AML) inceledikleri bir çalışmada pozitif kültürlerin %85.7'sinin gram-negatif bakteriler olduğu görülmüş

(133). Auner ve arkadaşlarının AKIT hastalarının FEN ataklarını inceledikleri bir çalışmada literatürün çok üstünde bir oran ile gram-pozitif hakimiyeti (%94) görüldü (134). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Ali Hakan Kaya ve arkadaşlarının 2014-2015 yıllarında yaptığı bir çalışmada % 65 gram-negatif, % 22 gram-pozitif mikroorganizma saptanmıştır (135). Azap ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gram-pozitif bakteriler (%54) daha sık enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (136). Demirarslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FEN ataklarının %74.2'sinde gram-negatif, %25.8'inde ise gram-pozitif bakterileri izole ettiklerini bildirmişlerdir (137). FEN ataklarında gram-negatif bakterilerin önde olduğu başka bir çalışma Butt ve arkadaşları tarafından bildirildi (138). Bu çalışmada 158 febril nötropenik hastada gram-negatif bakteriler %57, gram-pozitifler ise %43 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda üretilen bakterilerin %62.16'sının gram-negatif, %54.05'inin gram-pozitif bakteriler olduğu görüldü. Araştırmamızda bulduğumuz oranların genel olarak güncel literatürün çoğunluğu ile uyumlu olduğu görüldü. Gram-pozitifler içinde en sık saptanmış olan etken KNS iken, gram-negatifler içinde en sık E.coli üremesi görülmüştür. Literatürde de bizim çalışmamızla benzer şekilde KNS ve E.coli sıklığı daha fazla saptanmıştır. Gram pozitif ve gram negatif sıklığında yıllara ve kliniklere göre değişim olduğu görülmektedir. FEN'de saptanan ajanlardaki değişimin kliniklerin uygulamalarındaki bazı farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Uzun süreli kalıcı santral venöz kateterlerin daha sık uygulanması, gram-negatif etkenlere karşı kullanılan profilaktik antibiyotikler ve yeni kemoterapi rejimleri etken profilindeki değişikliklerin nedeni gibi görünmektedir.

Enfeksiyon odaklarının dağılımına bakıldığında Ali Hakan Kaya ve arkadaşlarının 2014-2015 yıllarında yaptığı bir çalışmada saptanmış olan enfeksiyon odaklarının %17'si GİS, %10'u yumuşak doku, %9'u akciğer ve %6'sı GÜS olarak bildirilmiş (96). Ajay ve arkadaşlarının 95 AML hastasının, 382 febril ataklarını inceledikleri bir çalışmada akciğer enfeksiyonu %46, GİS enfeksiyonu %33, yumuşak doku enfeksiyonu sıklığı %22 olarak bildirilmiştir (131). Kuntegowdanahalli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 72 hasta ve 108 FEN atağı incelenmiş. Bu çalışmaya IDSA'ya göre yüksek riskli olarak belirlenen hastalar alınmış. En sık enfeksiyon odağı GİS (%20) ve akciğer enfeksiyonu (%16) olarak bildirilmiştir. Hastaların %36'sında herhangi bir odak saptanamamış(139). Bizim

çalışmamızda ise hastaların %73.89'unda (249 kişi) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanmıştır. Bu hastaların %56.22'sinde (140 kişi) akciğer enfeksiyonu, %32.93'ünde (82 kişi) kateter enfeksiyonu, %26.10'unda (65 kişi) GİS enfeksiyonu, %20.08'inde (50 kişi) GÜS enfeksiyonu, %11.24'ünde (28 kişi) yumuşak doku enfeksiyonu ve %5.22'sinde (13 kişi) sinüs enfeksiyonu saptanmıştır. Hastaların %26.11'nde herhangi bir enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Kliniğimizde akciğer enfeksiyon sıklığının literatürde belirtilen ortalamanın üzerinde olduğu görülmüştür.

Akciğer enfeksiyonlarının FEN ataklarında sık görülmesi ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olması nedeni ile tanısının erken ve doğru koyulması çok önemlidir. Göğüs radyografisi akciğer patolojilerini araştırmak için standart ilk yaklaşımdır; ancak nötroopenik hastalarda göğüs radyografilerinin duyarlılığının çok düşük olduğu gösterilmiştir **(140,141)**. Febril nötroopenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ateşin 48 saatten uzun sürdüğü hastalarda akciğer grafisi %10 patolojik bulgu gösterirken HRCT ile %50 patolojik bulgu saptanmıştır. HRCT akciğer patolojilerini yüksek derecede doğrulukla tespit edebilir ve aynı zamanda farklı enfeksiyon türlerinin ayırımında da yardımcı olur. Enfeksiyon bulgusunun erken saptanması ve odağın karakterizasyonu için son derece faydalıdır. Olguların çoğunda tam etyolojik tanı mümkün değildir, ancak uygun tedavi seçiminde yol göstericidir. Pnömoni saptamada en hassas teknik olarak HRCT kılavuzluğunda bronkoalveoler lavaj kullanılması önerilmiştir **(142,143)**. Yapılan başka bir çalışmada, HRCT rutin göğüs radyografisinde normal bulguları olan, tekrarlayan febril nötroopenik hastaların yarısından çoğunda pnömoni varlığını gösterdi **(143)**. 2013 yılında Kang ve arkadaşları tarafından yapılan, 104 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ateş ve/veya dispne ve/veya öksürük yakınması olan hastalara akciğer grafisi çekilmiş ve bunların %68.26'sı normal saptanmış. Normal akciğer grafisi olan 71 hastanın 61'inde HRCT'de patolojik bulgu görülmüş. Bu çalışmada HRCT'nin %92 doğru tanı koyduğu saptanmıştır **(144)**. Bizim kliniğimizde FEN ataklarında akciğer enfeksiyonu düşündüren yakınması olan, fizik muayenede akciğerde patolojik dinleme bulgusu olan ya da ateş dışında yakınması olmayan ancak ateş odağını saptayamadığımız hastalarda HRCT tetkiki uygulanmıştır. Çalışmamızda hastaların BT bulguları incelenmiş ve %38.58'inde

(130 kişi) patolojik BT bulgusu saptanmıştır. Bunların %56.15'inde (73 kişi) fungal pnömoni, %28.46'sında (37 kişi) pnömoni/bronkopnömoni/bronşit, %9.23'ünde (12 kişi) viral/atipik pnömoni, %5.38'inde (7 kişi) PCP pnömonisi ve %2.31'inde (3 kişi) ARDS saptanmıştır. Nötropenik ve kemoterapi alan hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeni ile enfeksiyonun klasik semptom ve bulgularının gelişmeyeceği bilinmektedir. Bu nedenle yalnız klinik bulgulara ya da görüntüleme yöntemlerine göre değil, hastanın yakınması, muayene bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin hepsinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği literatürde ortak sonuç olarak vurgulanmaktadır.

Hematolojik maligniteler, AKIT, uzamış nötropeniler, kortikosteroid ya da immünsüpresyon yapan ilaçların uzun süre kullanıldığı hastalarda invazif aspergilloz, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. İnvaziv aspergilloz insidansı; akut lösemi bulunan hastalar için %24, AKIT hastalarında %10 ve lenfoma hastalarında %7'ye kadar yükselebilir. İnvaziv mantar enfeksiyonları, altta yatan hastalığın tedavi imkanlarının ya da etkin antifungal ilaçların sayısının artmasına rağmen hala mortalite ve morbiditede önemli bir yere sahiptir. Avrupa kanser araştırma ve tedavi çalışma grubu (EORTC/MSG)'na göre invaziv aspergilloz tanısı kültürde üreme ya da histolojik değerlendirmeye göre koyulabilir; ancak hematolojik maligniteli hastalarda invaziv girişimlerin riskli olması nedeni ile klinik ve laboratuvar parametreleriyle tanıya gidilmesi daha sık uygulanan bir yaklaşımdır **(145)**. Akut lösemi hastalarında invaziv aspergillozis ve invaziv kandidiyazis tanısı, nonspesifik klinik prezentasyon, kültürlerin yanlış ekimi, enfekte dokulardan örnekleme yapılamaması, görüntüleme yöntemlerinin gecikmesi nedeni ile atlanabilmektedir **(146-148)**. Yapılan eski bir çalışmada FEN atakları sonrası ölen hastaların otopsilerinde, hastaların % 69'unda invaziv mantar enfeksiyonu bulgularının mevcut olduğu görülmüştür **(149)**. Chamilos ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada otopsilerde tanı alan invaziv fungal enfeksiyonlarının %75'inin ölmeden önce hastada tespit edilmediği saptanmış. Benzer oran Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da görülmüştür **(150,151)**. Atay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fungal enfeksiyon sıklığı %17.8 bulunmuştur **(131)**. Aspergillus ilişkili mortalitenin giderek azaldığı ancak hala mortalitenin önemli bir nedeni olduğu görülmektedir; literatürde aspergillus ilişkili mortalitenin 1987-1998

yılları arasında %48, 1999-2003 yılları arasında %38.5, 2004-2007 yılları arasında %27 olduğu bildirilmiştir **(152-155)**. Bizim çalışmamızda FEN ataklarının %41.5'nde enfeksiyon odağı akciğer olarak saptanmıştır ve HRCT bulgularına göre FEN ataklarının %21'nde fungal pnömoni bulgusunun mevcut olduğu görülmüştür. İnvaziv girişim olarak sadece 1 hastaya bronkoskopi yapılarak BAL örneği alınabilmektedir. Kliniğimizde hastaların genel durumlarının ve de kanama parametrelerinin uygun olmaması nedeni ile fungal enfeksiyon tanısı genel olarak görüntüleme yöntemlerine göre konulmuştur.

Bilindiği gibi sigara kullanımı, KOAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür; aynı zamanda enfeksiyonlarda akciğer fonksiyonlarını kötüleştirebilir ve hali hazırda var olan akciğer hastalığının ilerlemesini hızlandırabilir**(179-182)**. Çörtük ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanmış olan bir derlemesinde, aktif sigara içiciliğinin mortalite riskinde 7.08 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir**(183)**. Toplum kökenli pnömoniler üzerine yapılan çalışmalar, yoğun bakım yatışı gerektiren pnömoni olgularının % 72'sinin sigara maruziyetinin olduğunu ortaya koymuştur**(184)**. Benzer şekilde, sigara içimi viral pnömonileri için yoğun bakım ihtiyacı açısından risk faktörü olarak bulunmuştur**(185)**. Sigara dumanının, mukosilyer klirensi azaltarak pulmoner savunma mekanizmasını bozduğu bilinmektedir**(186)**. Savunma mekanizmasındaki bu bozulma, mevcut sigara içenlerde pnömoni ile artan mortalite oranını açıklıyor gibi görünmektedir. 2017 yılında yayınlanan bir derlemede, sigara maruziyetinin hem akut hem de kronik solunum yolu hastalıklarında kabul gören bir risk faktörü olduğu belirtilmiş. 1990-2015 yılları arasında sigara ve çocukluk çağında solunum yolu hastalığına ilişkin 3 elektronik veri tabanı araştırması yapılmış, solunum yolu hastalığı mevcut olan çocukların % 70'inin sigaraya maruz kaldıkları tespit edilmiştir **(187)**. Çalışmamızda hastaların sigara kullanım durumları kaydedilmiştir. Hastaların sigara içme durumu ile akciğer enfeksiyonu gelişmesi arasındaki ilişki incelendi. Yapılan analize göre sigara içenlerde akciğer enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.007). Çalışmamızda pasif sigara maruziyeti ya da sigara kullanım süresi gibi faktörler veri yetersizliği nedeni ile değerlendirilemedi.

İnvaziv fungal enfeksiyon düşündürülen bulguları olan hastalara ideal olarak bronkoskopi ile BAL örneği yapılması ya da en ideal olarak akciğer biyopsisi

yapılması önerilmiştir. Çalışmalar, bronkoskopinin güvenli olduğunu ve özellikle pulmoner infiltratı bulunan hastalarının değerlendirilmesinde erken dönemde önemli bilgiler sağladığını göstermiştir **(156,157)**. Ancak akut lösemi hastalarının çok düşük trombosit değerlerinin olması ya da hastaların genel durumlarının invaziv yöntemler için çoğu zaman uygun olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemlerle tanı koyma ihtiyacı yeni yöntem arayışlarına gidilmesine neden olmuştur. İnvaziv aspergilloz düşünülen hastalarda serumda galaktomannan antijeni bakılması hematoloji kliniklerinde sıkça kullanılmaya başlanan bir tetkik olmuştur; bununla ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bazı hastalarda, galaktomannan antijeni, invaziv aspergillozun klinik bulguları veya belirtileri görülmeden de serumda tespit edilebilir. Testin performansında bazı tutarsızlıklar, değerlendirilen farklı popülasyonlar ve eş zamanlı antifungal ilaç alan hastalar gibi diğer değişkenlerin kullanıldığı çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Testin duyarlılığının %30 ile %100 arasında değiştiğini, buna karşın özgüllüğün nispeten yüksek ve sabit kaldığını (>% 75) bildirilmiştir **(158)**. Yapılan bir meta-analize 50 çalışma dahil edilmiş, 5660 immünsüprese hasta alınmış. Kanıtlanmış veya olası invaziv aspergillozis olduğu düşünülen 586 hasta incelenmiş, galaktomannan testinin sensitivitesi % 82 ve özgüllüğü %81 saptanmıştır **(159)**. Başka bir meta-analiz, hematolojik maligniteye sahip olan ya da AKIT yapılan hastalarda testin daha iyi performans gösterdiğini öne sürmüştür; buna karşın, solid organ nakli yapılanlarda testin performansının sınırlı olabildiğini belirtmiştir. Bunun nedeninin de mantar yükü derecesi ya da invaziv hastalığın tipindeki farklılıklarla ilişkili olup olmadığının belirsiz olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda az sayıda olgu dahil edildiği için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmiştir **(160)**. Sav ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanmış olan, pediatrik hematoloji kliniğinde yaptığı bir çalışmada KGA testinin spesifitesi %77, sensitivitesi %68 olarak bulunmuş. Çalışmada KGA testi yalancı pozitif olarak sonuçlanmış olan 4 hastanın 2'sinin karbapenem, 1 tanesinin taze donmuş plazma aldığı, bir hastanın da peritonit tablosunda olduğu saptanmış. Lin ve arkadaşlarının 2014-2015 yılları arasında 1361 tane nötropenik olmayan hastayı inceledikleri bir çalışmada 39 tane pulmoner aspergilloz tanısı alan hastanın 17 tanesinde KGA pozitif saptanmış. Çalışmanın sonucunda KGA testinin duyarlılığının düşük olduğu; ancak yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Swoboda ve

arkadaşlarının 2013-2014 yıllarında yaptığı bir çalışmada 200 tane solunum yolu kültür örneğinden 13 tanesinde aspergillus fumigatus üremesi görülmüş. 13 tane kültür pozitif hastanın yalnızca bir tanesinde KGA pozitif saptanmış. Kültür negatif olan hastalardan 3 tanesinde ise KGA'nın pozitif olduğu görülmüş **(172)**. López-Medrano ve arkadaşlarının 2000-2013 yılları arasında 112 tane invaziv pulmoner aspergilloz olduğu düşünülen renal transplant alıcısı çalışmaya dahil edilmiş. Olguların % 63.6'sında görüntülemelerde bilateral pulmoner tutulum saptanmış. Serumda galaktomannan testi % 61.3 hastada pozitif olarak saptanmış **(171)**. Yapılan çalışmalar serumda galaktomannan antijen testinin pozitif çıkması durumunda testi yorumlarken dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır. Antifungal tedavinin eş zamanlı uygulanması ile galaktomannanın serumda duyarlılığının azaldığı belirtilmiş **(161-163)**. Geçmişte, antibiyotik formülasyonunda galaktomannan varlığı nedeniyle intravenöz piperasilin-tazobaktam alan hastalarda yalancı pozitif serum sonuçlarının daha fazla olduğu gösterildi **(164)**. Daha yeni çalışmaların sonuçları, mevcut piperazilin-tazobaktam preparatlarının, tetkikle nadiren reaksiyona girdiğini ortaya koymaktadır **(165-166)**. Yanlış pozitif sonuçların, AKIT'i takiben ilk 100 gün boyunca, kemoterapi alanlarda veya graft-versus-host hastalığı (GVHD) nedeniyle gastrointestinal sistem mukozitli hastalarda görülme olasılığı daha yüksek bulunmuş **(167)**. Bunun nedeninin, gıdalardaki galaktomannanın veya çapraz reaktif epitoplara sahip bakterilerin mukozal bütünlüğün bozulma dönemlerinde bağırsak mukozasında translokasyona uğraması olduğu düşünülüyor. Bir çalışmada, intravenöz immunglobulin alan bazı hastalarda da yanlış pozitif galaktomannan testi bulgusu görülmüştür **(168)**. Bazı araştırmacılar, klinik bulguların veya semptomların gelişiminden önce invaziv aspergillozu saptamak için tarama amaçlı haftada bir ya da iki kez serumda galaktomannan antijen testinin kullanılmasını önerdi; ancak klinik gelişmeden önce önleyici tedavi açısından bu testlerin kullanılmasının gerekliliği kanıtlanmamıştır. Serum galaktomannan testinin faydası, hematolojik maligniteleri olan yüksek riskli hastalarda şüpheli hastalığın belirlenmesinde en iyi şekilde tespit edilmiştir. Klinik hastalık şüphesi olduğunda testin pozitif çıkma ihtimali yüksektir ve daha iyi prediktif performans sağlar. Bizim kliniğimizde nötropenik hastalarda haftada iki kez serumda galaktomannan testi bakılmaktadır. Ateş ve diğer klinik bulgular eşliğinde test yorumlanmaktadır. Genel yaklaşım olarak

kliniğimizde en az iki kez KGA pozitifliği ya da testin titresinde yükseliş olması daha anlamlı olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda FEN ataklarında yapılmış olan HRCT'lerde 73 hastada (%21) fungal pnömoni bulgusu saptanmıştır. Hastaların %16.91'inde (57 kişi) KGA değeri pozitif saptanmış. KGA pozitifliği saptanmış olan 57 hastanın 22'sinin (%38.5) HRCT'sinde fungal pnömoni bulgusu saptanmamıştır. HRCT'de fungal pnömoni bulgusu saptanan 73 hastanın ise 46'sında (%63.01) KGA negatif saptanmıştır. Ayrıca bir tane balgam, bir tane de DTA örneğinde aspergillus üremesi olan iki hastanın HRCT'leri fungal pnömoni ile uyumlu iken KGA değerleri negatif, bir tane DTA örneğinde aspergillus fumigatus üremesi olan hastanın HRCT'si fungal pnömoni ile uyumlu aynı zamanda da KGA değeri pozitif saptanmıştır. Ek olarak BAL örneğinde m.tbc saptanan hastanın HRCT'si fungal pnömoni ile uyumlu olarak raporlanmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi bizim kliniğimizde de fungal pnömoni tanısıyla ilgili tutarsız sonuçlar bulunmuştur. Hastalarımızda sık piperasilin-tazobaktam kullanımı, tiflit ya da GVHD nedeni ile barsak bütünlüğü bozulan hastaların sayısının fazla olması, hastaların genel durumlarına ve klinik seyirlerine göre elimizde kanıt olmasa bile başlamış olduğumuz anti fungal tedavilerin; HRCT, kültür ve galaktomannan antijen testinin sonuçlarının tutarsız olmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Nötropenik hastalarda başka bir önemli enfeksiyon kaynağı da santral venöz kateterlerdir. Nötropenik hastalar kateterle ilişkili enfeksiyonlar için yüksek risk altındadır. Mutlak nötrofil sayısı <100 hücre/mm³ olanlar en büyük risk altındadır **(169)**. Hematolojik maligniteler solid tümörlerle kıyaslandığında kateter ilişkili enfeksiyonlar ile daha fazla ilişkilendirilmiştir **(170)**. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda ve AKIT hastalarında santral venöz kateterler; kan ürünü transfüzyonları, kemoterapiler, antibiyotikler, sıvı elektolit dengesi için önemli olan intravenöz sıvılar, kök hücre infüzyonları, total parenteral beslenme yapılırken venöz erişimi sağlamak için şarttır. Bununla birlikte, santral venöz kateterlerin kullanımı kateter enfeksiyonları nedeniyle problem haline gelebilmektedir. Enfeksiyon riski, konakçı faktörlere, kateter tipi ve yerine hem de bakım prosedürlerine bağlıdır. Musu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, kateter ilişkili enfeksiyonların en önemli sebebinin personelin eğitim eksikliği ilişkili olduğu varsayılarak planlanmış, çalışmaya 5 ayrı hastanenin yoğun bakım ünitesi dahil edilmiş. Eğitim öncesi ve sonrası yapılan

analizlerde kateter ilişkili enfeksiyon sıklığında %55 gibi anlamlı bir azalma saptanmış. Hematolojik maligniteleri olan hastalar ve AKIT yapılan hastalar, immünsüpresyon derecesi ve bu hasta popülasyonunda fazla miktarda kan ürünü transfüzyonu kullanımı göz önüne alındığında, diğer onkoloji hastaları da dahil olmak üzere diğer hasta popülasyonlarına kıyasla enfeksiyon riski daha yüksektir ve bu durum primer hastalık tedavisinde gecikmelere, morbidite ve mortalitenin artmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ayrıca önemli maliyete neden olabilmektedirler **(32-35)**. Genel olarak literatüre bakıldığında koagülaz negatif stafilokoklar katetere bağlı enfeksiyonların en yaygın nedenidir **(173,174)**. Zakhour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 92 pediatrik ve 156 yetişkin hasta çalışmaya alınmış. Hastaların çoğunluğu hematolojik malignitelerden oluşmuş. Her iki grupta da gram pozitif etkenler daha sık görülmüş, ancak yetişkinlerde gram negatif sıklığı pediatrik gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuş. Gram pozitiflerden KNS, gram negatiflerden E.coli, pediatrik grupta polimikrobial kateter enfeksiyonu daha sık bulunmuş. Nötropenik olan ve olmayan hasta grupları arasında gram negatif sıklığında bir fark saptanmamış. 2017 Mart ayında yayımlanmış bir derlemede; kateterle ilgili enfeksiyonlara neden olan organizmaların ağırlıklı olarak insan derisine kolonize olan organizmalar olduğu belirtilmiş. Kateter ilişkili enfeksiyonların % 70-80'inin gram pozitif, gram pozitifler arasında ise staphylococcus türlerinin en sık izole edildiği, gram-negatif organizmalar ve mantarların (çoğunlukla candida türleri) daha az sıklıkla saptandığı, enfeksiyonların % 5-10'unun polimikrobiyal olduğu belirtilmiş**(175)**. 2014 yılında yapılan bir çalışmada kateter ile ilişkili enfeksiyon sıklığı %17 olarak belirtilmiş (63 hastanın 11'nde saptanmış)**(176)**. Başka bir çalışmada; hematolojik maligniteli hastalar febril nötropeni dönemlerinde incelenmiş ve kateter ilişkili enfeksiyon sıklığı %27.7 bulunmuş, en sık saptanan ajan KNS olarak belirtilmiş**(177)**. Schalk ve arkadaşlarının 143 hematolojik maligniteli hastayı inceledikleri bir çalışmada kateter ilişkili enfeksiyon sıklığı %24.7 bulunmuştur**(178)**. Kliniğimizde yapılan çalışmada kateter enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %63.5(214 kişi)'inde santral venöz kateter mevcuttu ve bunların %38.78 (83 kişi)'sinin kateter kültürlerinde üreme saptanmıştır. Gram pozitif etkenler daha sık saptanmıştır ve bunların arasında en sık

ajanın KNS olduğu görölmüştür. Kateter enfeksiyonu sıklığı kliniğimizde, literatürde saptanmış olan ortalamanın üzerinde bulunmuştur. Katater ilişkili enfeksiyonlarda, nötropenik dönemin uzun olması, kateterin 14 günden uzun süre kalması, kateterin total paranteral nutrisyon için kullanılmasının kadida sıklığını arttırdığı bilinmektedir, ancak bizim hastalarımızın kateter kültürlerinde mantar üremesi tespit edilmemiştir. Çalışmalarda kateter tiplerinin ve yerleşim bölgelerinin enfeksiyon sıklığına etki ettiği belirtilmiştir, ancak hastalarımızın dosyalarından kateterlerinin tipleri ve yerleşim yerleriyle ilgili ayrıntılı bilgiye ulaşılamadığı için bu konuda kıyaslama yapılamamıştır.

Hematolojik malignite hastalarında başka önemli bir durum da nötropenik enterokolittir (tiflit). 1990'lı yılların başında yapılan bir otopsi çalışmasında çocukluk çağı lösemi vakalarının %46'sında nötropenik enterokolitin histolojik bulguları bildirilmiştir **(31)**. Başka bir çalışmada post mortem nötropenik enterokolit saptanan vakaların yalnızca üçte birinin ölümden önce teşhis edildiği bildirilmiştir **(30)**. Aksoy ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada 16 yaşından büyük 317 FEN atağının %3.5'inde nötropenik enterokolit saptanmıştır **(29)**. Delphine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3222 kanser hastası çalışmaya alınmış. Bunların 171 (%5.3) tanesinde akut karın tablosu gelişmiş. Akut karın tablosu gelişen hastaların %33'ünde nötropenik enterokolit saptanmış, bu hastaların %22'si ex olmuştur. Nötropenik enterokolitin yetişkin nüfusta gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, sıklığı gastrointestinal mukozite neden olan sitotoksik ajanların yaygın kullanımı ile artmaktadır **(28)**. Gil ve arkadaşlarının 262 AKIT hastasını inceledikleri bir çalışmada nötropenik enterokolit sıklığı %4.5 olarak bulunmuştur **(27)**. Literature bakıldığında yüksek doz kemoterapiler ve hematolojik maligniteler nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda nötropenik enterokolit görülme sıklığı %5.6 olarak bulunmuştur **(26)**. Başka bir çalışmada nötropenik enterokolit insidansı merkezler arasında değişiklik göstermekte ve % 0.8'den % 26'ya kadar önemli oranda değişmektedir **(25,26)**. Nötropenik enterokolit tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak BT önerilmektedir; çünkü yapılan çalışmalarda yalancı negatiflik oranı BT'de %15, USG'de %23, direk grafide %48 olarak bildirilmiştir **(24)**. Benzer klinik özellikleri olması nedeni ile ayırıcı tanıda akut apendisit, bakteriyel-viral diareler, CMV koliti, iskemik kolit, AKIT hastalarında GVHD, kolanjit, kolesistit,

divertikülit gibi diğer tanılar da akılda bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda fizik muayenede batında hassasiyet, defans, rebound, diare vb yakınmalar ile yapılan görüntülemelerde (BT ve USG); 37 hastada tiflit (7 tanesi BT ile 30 tanesi USG ile tanı almış), 2 hastada kolesistit, 3 hastada ileus, 1 hastada akut apendisit, 2 hastada divertikülit saptanmıştır. Tiflit oranı %10.9 (37 hasta) olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tiflit tanısında BT önerilmektedir; ancak kliniğimizde USG daha sık kullanılan yöntemdir. Hastanın yakınma ve muayene bulguları tiflit düşündürmekte iken USG negatif olan hastalarda ileri tetkik olarak BT çekilmesi tarafımızca daha sık benimsenmiş olan bir yaklaşımdır.

Nötropenik ateş risk değerlendirme amacı ile kullanılan MASCC skorlaması ya da NCCN kılavuzuna göre ileri yaş ve komorbiditenin bulunması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da beklenildiği gibi uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda ileri yaş hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.000). Ayrıca ek hastalığı bulunan hastalarda da mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (p: 0.018). MDS'den AML'ye transforme olan hastalar bilindiği gibi kötü risk grubunda sayılmaktadır. Çalışmamızda primer tanı AML olan ve MDS'den AML'ye transforme olan hastalar mortalite açısından karşılaştırılmıştır. MDS'den AML'ye dönüşüm olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p: 0.033).

Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavilerinin kullanılmaya başlanmasından önceki dönemlerde mortalite oranları %75'lerde iken, günümüzde FEN ataklarında tanı ve tedavi olanaklarının artması ve standart yaklaşım biçimleri geliştirmesi ile mortalite % 5-10'a kadar indirilmiştir **(183)**. Çalışmamızda febril nötropenik hastalarda mortalite oranımız %27 ile literatürde belirtilen ortalamanın üzerinde bulunmuştur.

Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili infeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML ve AKIT (allojenik kemik iliği transplantasyonu) hastalarıdır. Yukarıdaki çalışmalarda ve yapılan diğer çalışmaların çoğunda bildirilen febril nötropenik

atakların çoğu farklı kanser tiplerinin dahil edildiği heterojen hasta grupları içerisinde incelenmiştir. Bizim çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de sadece AML hastalarının dahil edildiği homojen bir hasta popülasyonunda FEN ataklarını incelemektir. Elde ettiğimiz sonuçların bir kısmı literatür ile uyumlu iken kliniğimizde akciğer enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyon ve mortalite oranı literatürün üzerinde saptanmıştır.

6. SONUÇ

Kliniğimizde AML hastalarının FEN atakları geriye dönük olarak incelendiğinde izole edilen mikroorganizmaların gram-negatif ağırlıkta olduğu, enfeksiyon odağı olarak da akciğer enfeksiyonlarının daha sık olduğu görülmüştür. Günümüzde FEN ataklarında mortalite giderek azalmaktadır; ancak yine de önemli bir mortalite nedenidir. Sonuç olarak; her kliniğin kendi enfeksiyon etken profilini belirlemesi ampirik antibiyotik seçimi ve bu sürecin daha iyi yönetilmesine katkı sağlayabilir.

7. ÖZET

Hematolojik malignitelerde; hastalığın kendisi, nötropenik süreç ve uygulanan kemoterapi protokolleri nedeni ile bu hastaların enfeksiyonlara duyarlılıkları artmaktadır. Bu hastalarda tek semptom ateş olabildiği için nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyon ile ilişkili kabul edilir. FEN ataklarının acil olarak değerlendirilip uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması standart yaklaşımdır. Araştırmamıza Ocak 2012 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin Hematoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören 155 erişkin AML tanılı hasta alındı. Çalışmamızda bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 337 FEN atağı; enfeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Olgularımızın %84.52'si (131 kişi) AML, %12.90'ı (20 kişi) MDS'den AML'ye dönüşüm ve %2.58'i (4 kişi) bifenotipik lösemi tanılıdır.

Hastaların %43.92'sinde (148 kişi) ateşe eşlik eden patolojik muayene bulgusuna rastlanmıştır. En sık muayene bulgusunun %26.35 (39 kişi) ile ral-ronküs-hipoksi olduğu görülmüştür. FEN ataklarının %73.89'unda (249 kişi) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanmıştır. En sık saptanan enfeksiyon odağının akciğer olduğu görülmüştür (%41.5). Ayrıca hastaların %63.5'inde (214 kişi) santral venöz kateter mevcuttu. Bunların %38.78'inde (83 tanesinde) kateter kültürlerinde üreme saptanmıştır. FEN ataklarının %54.90'ında (185 kişi) kültür pozitifliği saptanmıştır. Kan kx pozitifliği % 31.4 (106 adet) olarak saptanmıştır. Hastaların %45.10'unda herhangi bir etken izole edilememiştir. Etken izole edilenlerin %48.66'sı bakteri, %2.67'si mantardır. Bakteri izole edilenlerin %62.16'sı gram-negatif, %54.05'i gram-pozitif bakteridir. İzole edilen mikroorganizmaların en sık %37.30 ile KNS ve %36.21 ile E.coli olduğu görülmüştür. Hastaların %32.94'ü (111 kişi) sigara kullandığı kaydedilmiştir. Sigara içilme durumuna göre akciğer enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan analize göre sigara içenlerde akciğer enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.007). Hastanemizde FEN ataklarının %27'si (91 kişi) exitusla (ex) sonuçlanmıştır. Toplam 155 hastanın 91'i ex olmuştur (%58.70). AML tanısı olanların 72'si (%24.8'i) ex olmuşken MDS'den AML'ye dönüşüm olan hastaların 19'u (%40.4'ü) ex olmuştur. Tanı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0.033). Hastaların ek hastalıklarının varlığı ile mortalite durumları kıyaslanmıştır. Ek hastalıkları bulunan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki söz konusudur (p: 0.018). Yaş ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş ve yaş arttıkça mortalitede artış olduğu, yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.000). Saptanan enfeksiyon alanı ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş; buna göre %40.71 ile en çok akciğer enfeksiyonu görülen hastaların ex oldukları görülmüştür.

Sonuç olarak, her kliniğin kendi enfeksiyon etkenlerini inceleyerek; ampirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemeleri, gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerini almaları ve FEN ataklarında sürecin daha doğru yönetilmesine katkı sağlayabilir.

8. ABSTRACT

The susceptibility of patients with hematological malignancies to infections is increased due to several reasons including disease itself, neutropenia and the applied chemotherapy protocols. Since fever may be the only symptom in neutropenic patients, it is presumed to be associated with infection until otherwise proven. The standard approach is the rapid evaluation of FEN (febrile neutropenic) episodes and initiation of appropriate antibiotic treatment. Between January 2012 and January 2016, we studied 155 adult patients with AML who were treated at the Adult Hematology Clinic of Ege University Medical Faculty Hospital. In our study, we retrospectively evaluated 337 chemotherapy-related FEN episodes in terms of infection categories, isolated pathogenic microorganisms and mortality rates.

84.52% (131 patients) of our cases were diagnosed with AML and 12.90% (20 patients) were diagnosed with MDS to AML transformation and 2.58% (4 patients) with biphenotypic leukemia.

43.92% (148 patients) of the patients had pathological examination findings accompanying the fever. The most frequent examination findings were found to be rale-rhonchus-hypoxia with a rate of 26.35% (39 patients). 73.89% (249 subjects) of the FEN episodes had clinically and / or microbiologically proven infection centers. The most frequent infection center was found to be lungs (41.5%). There were also central venous catheters in 63.5% of the patients (214 patients) and 38.78% (83 patients) of these patients had positive growth in catheter culture. Culture positivity was detected in 54.90% (185 patients) of the FEN episodes. Blood culture positivity ratio was 31.4% (106 samples). No agent has been isolated in 45.10% of the patients. 48.66% of the isolated agents were bacteria and 2.67% were fungus. 62.16% of the bacteria isolated were gram-negative and 54.05% were gram-positive bacteria. The most frequently isolated microorganisms were found to be coagulase negative staphylococcus with 37.30% and E. coli with 36.21%. 32.94% of the patients (111 patients) were recorded as smokers. When the correlation between smoking status and presence of lung infection was studied, it was found statistically significant that the incidence of lung infection was higher in smokers according to the analysis made (p: 0.007). In our hospital, 27% of the FEN episodes (91 people) died (exitus). Of the

total 155 patients, 91 were exitus (58.70%). 72 of the patients diagnosed with AML (24.8%) and 19 of the patients diagnosed with MDS to AML transformation (40.4%) died. There was a statistically significant correlation between diagnosis and mortality ($p: 0.033$). The presence of additional diseases of the patients and the mortality cases were compared. Mortality was higher in patients with additional diseases. There was a statistically significant correlation in the analysis ($p: 0.018$). The correlation between age and mortality has been studied and mortality was found to increase as the age increased, statistically significant in the analysis performed ($p: 0.000$). The correlation between the detected infection site and mortality was studied; according to which most frequently the patients with the lung infection were found to be exitus with 40.71%.

When we take a look at our study and the similar studies in the literature, we can reach the conclusion that each clinic may contribute to the more accurate management of the FEN episode process by examining its own infectious agents, identifying empirical antibiotic treatment policies and taking the necessary infection control measures.

9. KAYNAKLAR

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the Haemacare project. *Blood* 2010; 116:3724.
4. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
6. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2014, National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Result Program.
7. Ries, LAG EM., Kosary, CL., Hankey, BF., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.
8. Schwartz, CL., Cohen, HJ. Preleukemic syndromes and other syndromes predisposing to leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 853–871.
9. Taylor, GM., Birch, JM. The hereditary basis of human leukemia. In: Henderson, ES., Lister, TA., Greaves, MF., eds. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 210– 245. P.1877.
10. Fong, CT., Brodeur, GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28: 55–76.
11. Sandler, DP., Ross, JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; 24: 3–16.
12. Linet, MS., Devesa, SS. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. In: Henderson, ES., Lister, TA., Greaves, MF., eds. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 131–151.

13. Estey, E., Thall, P., Beran, M., et al. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 2969–77.
14. Mufti, GJ., Flandrin, G., Schaefer, HE., et al. An atlas of malignant haematology, cytology, histology and cytogenetics. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
15. Deschler, B., Lubbert, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–2107.
16. Argyle, JC., Benjamin, DR., Lampkin, B., et al. Acute nonlymphocytic leukemias of childhood: Inter-observer variability and problems in the use of the FAB classification. *Cancer* 1989; 63: 295–301
17. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
20. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; 116:354.
22. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. Bone marrow pathology: John Wiley & Sons; 2008.
23. Modified with permission of the American Society of Hematology, from Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health

- Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
24. Young, SD., Feld, R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11(4): 401-9.
 25. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484.
 26. Salazar R, Sola C, Maroto et al. Infectious complications in 126 patient treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:27-33.
 27. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005;75:1–13.
 28. Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transplant Infectious Disease* 2013; 15: 1-7.
 29. Nesher L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:711.
 30. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol* 2007; 18:183.
 31. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, et al. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65:1041.
 32. Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992; 69:17.
 33. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999;354:1504–7.
 34. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071–7.

35. Wagner J, Schilcher G, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Valentin T, Ribitsch W et al. Microbiological screening for earlier detection of central venous catheter-related bloodstream infections. *Eur J Clin Invest* 2013;43:964–9.
36. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood* 2013; 121:2424.
37. Lee EJ, Pollak A, Leavitt RD, et al. Minimally differentiated acute nonlymphocytic leukemia: a distinct entity. *Blood* 1987; 70:1400.
38. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S240.
39. Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000; 96:2405.
40. Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pagès MP, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Blood* 2002; 100:618.
41. Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* 2006; 107:880.
42. Gruber TA, Downing JR. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126:943.
43. Ma Z, Morris SW, Valentine V, et al. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nat Genet* 2001; 28:220.
44. Zipursky A. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003; 120:930.
45. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
46. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994; 12:419.
47. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:3785.

48. Desai A, Desai A, Staszewski H, Cunha BA. An unusual initial manifestation of acute leukemia. *Am J Med* 2012; 125:1173.
49. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13:1800.
50. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:495.
51. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. *Cancer* 1985; 56:2078.
52. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012; 118:112.
53. Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *Cancer* 2004; 101:1420.
54. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100:4325.
55. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v252.
56. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981; 48:1426.
57. Yanada, M., Matsushita, T., Suzuki, M., et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol* 2006; 77: 282–7.
58. Nagendra, S., Meyerson, H., Skallerud, G., Rosenthal, N. Leukemias resembling acute promyelocytic leukemia, microgranular variant. *Am J Clin Pathol.* 2002 Apr; 117(4):651-7.

58. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med* 2011; 171:1502.
59. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3799.
60. Nucifora, G., Rowley, JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 1.
61. Nucifora, G., Birn, DJ., Erickson, P., et al. Detection of DNA rearrangements in the AML1 and ETO loci and of an AML1/ETO fusion mRNA in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Blood* 1993; 81: 883
62. Chang, VT., Aviv, H., Howard, LM., Padberg, F. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature. *Am J Hematol* 2003; 72: 20.
63. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998; 102:879.
64. Berger, R., Bernheim, A., Sigaux, F., et al. Acute monocytic leukemia chromosome studies. *Leuk Res* 1982; 6: 17.
65. The Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia: A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. Chicago, Illinois, USA, September 2-7, 1982. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 71: 249.
66. Olopade, OI., Thangavelu, M., Larson, RA., et al. Clinical, morphologic, and cytogenetic characteristics of 26 patients with acute erythroblastic leukemia. *Blood* 1992; 80: 2873.
67. Brunning, RD., Vardiman, J., Matutes, E. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe, E., Haris, N., Stein, H., Vardiman, J., eds. 2001: 75–107. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Pres.
68. Vardiman, JW., Haris, NL., Brunning, RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–302.

69. Bene, MC., Castoldi, G., Knapp, W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10): 1783-6.
70. Jennings, CD., Foon, KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863–92.
71. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92:1059.
72. Shah A, Andersson TM, Rachet B, et al. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 2013; 162:509.
73. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112:562.
74. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21:256.
75. Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML *Ann Oncol* 2014; 25:883.
76. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S246.
77. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015; 125:1367.
78. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:583.
79. Schiffer CA. "I am older, not elderly," said the patient with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:521.

80. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715.
81. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
82. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22 Suppl 2:S79.
83. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:S105.
84. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 Suppl 2:S128.
85. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE).
86. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990; 161:397.
87. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2009; 46:259.
88. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323.
89. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77:707.

90. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145:1621.
91. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103.
92. Holland T, Fowler VG Jr, Shelburne SA 3rd. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 5:S331.
93. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103:1103.
94. Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 5:S340.
95. Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety. National Chemotherapy Advisory Group, London 2009.
96. Guidol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing etiology, clinical features, antimicrobial resistance and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:474
97. Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:841.
98. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:200.
99. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 5:S335.
100. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68:321.

101. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684.
102. Bow EJ, Meddings JB. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006; 20:2087.
103. Şenol, E. Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara.
104. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296
105. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794.
106. Wunderlich CA, Seguin E. Medical thermometry and human temperature, William Wood & Co, New York 1871.
107. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268:1578.
108. Davie A, Amoores J. Best practice in the measurement of body temperature. *Nurs Stand* 2010; 24:42.
109. Mackowiak PA, Wasserman SS. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and disease. *South Med J* 1995; 88:934.
110. Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. *Br J Haematol* 2011; 153:773.
111. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:768.

112. Farnell S, Maxwell L, Tan S, et al. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs* 2005; 14:632.
113. Doezeema D, Lunt M, Tandberg D. Cerumen occlusion lowers infrared tympanic membrane temperature measurement. *Acad Emerg Med* 1995; 2:17.
114. O'Toole S. Alternatives to mercury thermometers. *Prof Nurse* 1997; 12:783.
115. Fisk J, Arcona S. Tympanic membrane vs. pulmonary artery thermometry. *Nurs Manage* 2001; 32:42, 45.
116. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2012. <http://www.nccn.org> (Accessed on January 03, 2013).
117. Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., Bow, EJ., Brown, AE., Calandra, T., et al. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002; 734: 730-751.
118. Bolaman, Z. Febril nötropeni 2011. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. Bildiri kitabı. Sayfa 40-46, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya.
119. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1): 5-28
120. Bile, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 87-9.
121. Mulinde, J., Joshi, M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(supp D): 51-5.
122. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *The Am J Med* 1989; 86: 668-72.
123. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11
124. Şenol, E. Kanser hastalarında infeksiyon, *Ankem Derg* 2010; 24(2): 102-6.
125. Viscoli, C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 65-80.

126. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Gimema infection program. Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-6.
127. Menichetti, F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000; 12: 34-9.
128. Pizzo, PA., Robichaud, KJ., Gill, FA., Witebsky, FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72(1): 101-11.
129. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104:422.
130. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S253.
131. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* (2010) 27:1037-1045.
132. Infection Pattern of Neutropenic Patients in Post-chemotherapy Phase of Acute Leukemia Treatment, *Hemato Rep.* 2013 Dec; 5(4): e15. published online 2013 Dec 4.
133. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma Received: 12 March 2002 / Accepted: 2 May 2002 / Published online: 19 June 2002.
134. Risk Adapted Management of Febrile Neutropenia and Early Cessation of Empirical Antibiotherapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Setting *Balkan Med J.* 2017 Mar; 34(2): 132–139.
135. Secondary infection in cancer patients with febrile neutropenia *Turk J Haematol.* 2012 Sep; 29(3): 254–258. Published online 2012 Oct 5.
136. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, ve ark.. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007;29(5):376-380.

137. Butt, T., Afzal, RK., Ahmad, RN., et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
138. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients, *J Lab Physicians*. 2015 Jul-Dec; 7(2): 116–120.
139. Donowitz GR, Harmann C, Pope T, Stewart FM. The role of chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Int Med*. 1991;151:701–4.
140. Roy V, Ali LI, Salby GB. Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2000;64:170–4.
141. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol*. 1997;169:1347–1353.
142. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol*. 1999;17:796–805.
143. Kang M, Deoghuria D, Varma S, Gupta D, Bhatia A, Khandelwal N. *Lung India*. 2013 Apr;30(2):124-30.
144. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
145. Akova, M. (moderator). Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995; 26: 31-6.
146. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31.

147. Nucci M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24:575-9.
148. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol* 1979; 72:617.
149. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003) *Haematologica*. 2006;91:986–989.
150. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, et al. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest*. 2005;128:1385–1392.
151. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95:644–650.
152. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068–1075.
153. Pagano L, Caira M, Picardi M, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality–SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1524–1525.
154. Pagano L, Girmenia C, Mele L, et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 2001; 86:862–870.
155. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, et al. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:647.
156. Sampsonas F, Kontoyiannis DP, Dickey BF, Evans SE. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* 2011; 117:3424.
157. Marr KA, Leisenring W. Design issues in studies evaluating diagnostic tests for aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 6:S381.

158. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007394.
159. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1417.
160. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1762.
161. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1696.
162. Cornely OA. Galactomannan testing during mold-active prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1703.
163. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4744.
164. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1746.
165. Vergidis P, Razonable RR, Wheat LJ, et al. Reduction in false-positive *Aspergillus* serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2199.
166. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:411.
167. Ramsay I, Gorton RL, Patel M, et al. Transmission of Hepatitis B Core Antibody and Galactomannan Enzyme Immunoassay Positivity via Immunoglobulin Products: A Comprehensive Analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:57.

168. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328.
169. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011; 78:26.
170. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305–9.
171. *Am J Transplant*. 2016 Nov;16(11):3220-3234. doi: 10.1111/ajt.13837. Epub 2016 May 31.
172. Swoboda-Kopeć E, Sikora M, Piskorska K, Gołaś M, Netsvyetayeva I, Przybyłowska D, Mierzwińska-Nastalska E. *Adv Exp Med Biol*. 2017;944:27-33.
173. Miragaia M, Couto I, Pereira SF, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *J Clin Microbiol* 2002; 40:430.
174. Pottumarthy S, Fritsche TR, Jones RN. Evaluation of alternative disk diffusion methods for detecting *mecA*-mediated oxacillin resistance in an international collection of staphylococci: validation report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:57.
175. *Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review*, Infectious Diseases and Therapy, 2017 Mar;6(1):69-83.
176. Chaftari AM, Jordan M, Hachem R, et al. A clinical practical approach to the surveillance definition of central-line associated bloodstream infection in cancer patients with mucosal barrier injury. *Am J Infect Control* 2016; 44: 931–34
177. Freeman JT, Elinder-Camburn A, McClymont C, et al. Central line-associated bloodstream infections in adult hematology patients with febrile neutropenia: an evaluation of surveillance definitions using differential time to blood culture positivity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 89–92.

178. Prediction of central venous catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) in patients with haematologic malignancies using a modified Infection Probability Score, *Ann Hematol.* 2015 Sep;94(9):1451-6.
179. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011; 140:1130.
180. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:823.
181. Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med* 2014; 108:287.
182. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A, BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015; 45:310.
183. Retrospective review of epidemic viral pneumonia cases in Turkey: A multicenter study. *Exp Ther Med.* 2017 Apr;13(4):1431-1437.
184. Ediger D, Uzaslan EK, Yüksel EG, Coşkun F, Ege E, Karadaş M, Gözü RO. Evaluation of pneumonia cases in intensive care unit. *Türkiye Klinikleri Archives Lung.* 2005;6:111–114.
185. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872–1879. doi: 10.1001/jama.2009.1496.
186. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164:2206–2216. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206.
187. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Aug;11(8):661-673. doi: 10.1080/17476348.2017.1338949. Epub 2017 Jun 14.