

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MULTİPLE MYELOMLU HASTALARDA
FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ash Kum

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Emin Kaya

MALATYA-2016

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Emin KAYA'ya

Uzmanlık eğitimi süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof.Dr. İrfan KUKU'ya ve Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a,

Tecrübeleri ile bizlere yön veren İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma özellikle Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN hocama,

Araştırmam esnasındaki verdiği değerli görüşleri nedeni ile Uzm.Dr.İlknur Nizam ÖZEN'e

Hematolojiden Yan Dal uzmanlığını alarak Karabük'te Araştırma görevlisi olarak çalışan ve tezime yön veren değerli abim Dr.Mustafa KÖROĞLUNA'na,

Çalışmam boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Uzm.Dr.Yunus Emre KUM'a,

Can dostlarım Dr.Burcu ÖZGÜR ve Özlem GÖÇMEN'e,

Biricik aileme sabırları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr.Aslı KUM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	49
6. KAYNAK.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. Miyelomadaki M proteini.....	24
Şekil 2. Myeloma Yaşa Spesifik SEER İnsidans Oranları 2002-2006.....	25
Şekil 3. Yeni Tanı Otolog Kök Hücre Nakli Adayı Hastalarındaki Tedavi Akış Şeması	35
Şekil 4. Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda, Fiziksel Durumlarına Ve Spesifik Komplikasyonlarına Bağlı Olarak Farklı Tedavi Seçenekleri.....	36
Şekil 5. Nüks Ve Dirençli Hastalardaki Tedavi Yaklaşımları.....	37

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. MASCC Skorlaması.....	7
Tablo 2. FEN Ataklarında Sık Karşılaşılan Başlıca Etkenler	9
Tablo 3. MGUS, SMM, Multiple Myelom Tanı Kriterleri.....	28
Tablo 4. Durie-Salmon Evreleme Sistemi.....	30
Tablo 5. ISS Evreleme Sistemleri.....	31
Tablo 6. Miyelom İçin Mayo Sınıflaması Ve Risk Guruplarına Göre Tedavi.....	32
Tablo 7. Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Kombinasyonları.....	37
Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 9. FEN Atak Kategorisi.....	43
Tablo 10. Nakil Sonrası Kullanılan Kombine Antibiyoterapi İçerisindeki Ajanlar.....	44
Tablo 11. Kateter Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar.....	45
Tablo 12. FEN Geçirenlerde Profilakside Kullanılan Antifungal Ajanlar.....	46
Tablo 13. Profilakside Kullanılan Antifungal Ajanlar.....	46
Tablo 14. Lökosit Engraftman Süreleri.....	47
Tablo 15. Trombosit Engraftman Süreleri.....	48
Tablo 16. CMV Tedavisi Alanlardaki Engraftman Süreleri.....	48

KISALTMA LİSTESİ

amB-d	: Amfoterisin B Deoksikolat
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Ara-C	: Cytarabine Sitozin Arabinozid
B2-MG	: Beta2 mikroglobulin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BJ	: Bence-Jones
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
ÇİKY	: Çok İyi Kısmi Yanıt
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
EPO	: Eritropoetin
DH	: Durağan Hastalık
FEN	: Febril Nötropeni
FISH	: Fluorasan In Situ Hibridizasyon)
FLC	: Serbest Hafif Zincir
FUO	: Nedeni Bilinmeyen Ateş, Fever of Unknown Origin
GSBL	: Geniş spektrumlu beta-laktamaz
Hg	: Hemoglobin
HKHN	: Hemopoetik Kök Hücre Nakli
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IFE	: Immüfiksasyon elektroforezi
Ig	: Immunglobulin
IgA	: Immunglobulin A İmmün
IgG	: ImmunglobulinG
IgM	: Immunglobulin M
IMIDS	: Immun Modölatörler
ISS	: International Staging System
IMWG	: International Myeloma Working Group

IV	: İntrevenöz
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
KTI	: Klinik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon
KY	: Kısmi Yanıt
KZE	: Kapiller zone elektroforezi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance/ Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	: Multiple Myelom
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRSA	: Metisiline rezistan staphylococcus aureus
MTİ	: Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon
MR	: Magnetik rezonans
MRKNS	: Metisiline Rezistan Koagulaz Negatif Stafilokok
MTY	: Mükemmel Tam Yanıt
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PA	: Posteroanterior
PCLI	: Plazma Hücre Labeling İndeks
PCP	: Pnömosistis carini pnömonisi
PE	: Protein elektroforezi
PET/CT	: Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi
PHL	: Plazma hücreli lösemi
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
RIC	: Reduced Intensity Transplantation
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase
SMM	: Sessiz Multipl Miyelom
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametaksazol
TY	: Tam Yanıt

YDM	: Yüksek Doz Melfalan Tedavisi
YDKT	: Yüksek Doz Kemoterapi
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WHO	: World Health Organization

ÖZET

İnfeksiyonlar kemoterapiye bağlı nütropeni gelişen hastalarda ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Nütropenik hastalarda standart yaklaşım, aksi ispat edilene kadar ateşin infeksiyona bağlı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlamaktır. Çalışmamıza 2010-2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kemik iliği Nakil Ünitesi'nde Multiple Myelom tanıları ile kemik iliği nakli yapılan 55 hasta alındı. Çalışmamızda bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 48 FEN (febril nütropeni) atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 3 hastanın engraftman süreleri değerlendirilemedi. Bu değerlendirmede demografik özellikler, takip süreleri, nütropeni süresi, nozokomiyal infeksiyon oranları, profilaksi oranları, antifungal glikopeptid ve antiviral kullanım oranları, modifikasyon nedenleri, kültür pozitiflikleri, komorbidite ve exitus nedenleri gibi birçok parametre değerlendirildi. FEN ataklarının %39.5 MTİ (mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon) , %8.3'sü KTİ (klinik olarak tanımlanmış infeksiyon) , ve %52.2'si de FUO (nedeni belli olmayan ateş) kategorisinde değerlendirildi. Çalışmamızda 48 FEN atağının %87.0'sinde (27 atak) etken patojen bakteri, %13.0'ünde (4 atak) ise etken fungal ajan izole edildi. İzole edilen bakterilerin %55.5'ini (15 atak) gram-pozitif bakteriler, %44.5'ünü (12 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitiflerden *Koagulaz negatif staphylococcus* (KNS) , gram-negatif etkenlerden ise *K.pneumonia* izole edildi. Kan kültüründen izole edilen patojenlerin %37.5'ünü (3 atak) KNS, %12.5'ünü (1 atak) *K.pneumonia*, %12.5'ünü (1 atak) *enterobacter*, %12.5'ünü (1 atak) *Candida spp.* ve %25'ini (2 atak) *ESBL pozitif E.coli*'nin oluşturduğu saptandı. Kateter kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %61.1'ni gram-pozitif bakteriler, %33.3'nü gram-negatif bakteriler, %5.6'sını ise fungal mikroorganizmaların oluşturduğu tespit edildi. Kateter kültürlerinden izole edilen patojenlerin %44.4'ünü (8 atak) KNS, %11.3'ünü (2 atak) *P.aeruginosa*, %5.5'ini (1 atak) *K.pneumonia*, %5.5'ini (1 atak) *Acinetobacter baumannii*, %5.5'ini (1 atak) *E.coli*, %5.5'ini (1 atak) *ESBL pozitif E.coli*, %5.5'ini (1 atak) *Candida spp.*, %11.3'nün *Enterococcus spp.* ve %5.5'ini (1 atak) *Staphylococcus hominis*'in oluşturduğu saptandı.

Otolog kemik iliği nakli yapılan 55 multiple myelom hastasının, lökosit ve trombosit engraftman günleri incelendi. FEN atağı geçiren 23 hastanın ortalama lökosit engraftman süresi 10.9 gün olarak saptanırken, FEN atağı geçirmeyen 29 hastanın ortalama lökosit engraftman süresi 9.8 gün, 52 hastanın ise lökosit engraftman süresi ortalama 10,3 gün olarak saptandı. 55 hastanın FEN atağı geçiren 23 hastanın ortalama trombosit engraftman günü 14.9 gün, FEN atağı geçirmeyen 29 hastanın ortalama trombosit engraftman günü 12.1 gün ve 52 hastanın ortalama trombosit engraftman süresi 13.3 olarak saptandı.

Sonuç olarak, her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını geliştirmesi, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir. Ayrıca merkezlerin patojen profili zaman içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak belirli aralıklarla kendi merkezlerinin durumlarını değerlendirmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Infections are among the most common causes of mortality at patients with febrile neutropenia (FEN) after chemotherapy. Standard approach at neutropenic patients is to accept the origin of fever as infection unless proved otherwise and to start empirical wide-spectrum antibiotics immediately. Total of 55 patients who have been treated and followed due to multiple myeloma (MM) at İnönü University Turgut Özal Medicine Center Adult Hematology Bone Marrow Transplantation Unit between 2010 and 2014 years were enrolled to the study. At this study, we retrospectively evaluated 48 FEN episodes. Totally 3 patients engraftment durations could not be reported. Many parameters such as demographical characteristics, follow-up and neutropenia durations, nasocomial infection rates, prophylaxy rates ,rates of usage of antifungal, glycopeptide antibiotics and antiviral drugs, modification reasons, culture positivity, comorbidity and exitus reasons are evaluated.

Of all FEN episodes, 39.5% were microbiologically defined infections (MDIs), 8.3% were clinically defined infections (CDIs) and 52.2% were fever of unknown origin (FUO). Bacterial microorganisms were isolated at 27 of 48 FEN episodes (87%) whereas 4 episodes were fungal microorganisms(13%). Isolated pathogen bacteria were gram-negative at 55.5% of the cases(15 episodes) and 44.5% gram-positive (12 episodes). Among isolated bacterial agents from total cultures, the most frequent gram-positive agent is coagulase negative staphylococcus (CNS) and the most frequent gram-negative agent is *K.Pneumonia*. Percentages of pathogens isolated from blood cultures are; 37.5% CNS(3 episodes), 12.5 % *K.pneumonia* (1 episode),%12.5 enterobacter(1 episode) ,% 12,5 *Candida spp.*(1 episode) and %25 ESBL positive *E.coli*(2 episodes). Percentages of pathogens isolated from cathater cultures are; 44.4% *CNS*(8 episodes), 11.3% *P.aeruginosa* (2 episodes), 5.5% *K.pneumonia* (1 episode), 5.5% *Acinetobacter baumannii* (1 episode), 5.5% *E.coli* (1 episode), 5.5% *ESBL positive E.coli* (1 episode), 5.5% *Candida spp.* (1 episode), 11.3% *Enterococcus spp.* and 5.5% *Staphylococcus hominis* (1 episode).

Leukocyte and thrombocyte engraftment days of 55 autologous bone marrow transplanted multiple myeloma patients were studied. Mean leukocyte engraftment

duration of 23 patients with FEN episodes is 10.9 days whereas 9.8 days for 29 patients with no FEN episodes. Mean leukocyte engraftment duration of 52 patient is 10.3 days. Mean thrombocyte engraftment days of 23 patients with FEN episodes is 14.9 days whereas 12.1 days of patients with no FEN episodes. Mean thrombocyte engraftment duration of 52 patient is 13.3 days.

Conclusively, close followup of infectious agents and accordingly developing empirical antibiotic treatment policies for every center may lead to better management of febrile neutropenia. Besides, centers should consider that their pathogen profile may change in time and they should evaluate their status periodically.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik kanser hastalarında kemoterapiye bağlı oluşan yan etkilerin en önemlilerinden biri de nütropenidir. Nakil öncesi verilen kemoterapi rejimiyle nütropeniye giren hasta grubunda infeksiyon riski artarken aynı zamanda infeksiyonlarla mücadele yeteneğini de azalır. Kemoterapötik tedaviye bağlı gelişen nütropeniler nakil sonrası oluşan mortalite ve morbidite nedenini oluşturur.

Nütropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeniyle infeksiyonların beklenen bulguları ortaya çıkmayabilir. Nütropenik hastalarda ateş, infeksiyonun ilk ve en önemli bulgusudur. Bu nedenle nütropenik hastalarda ateş, aksi ispat edilene kadar infeksiyon kaynağı kabul edilip gerekli diğer tedbirlerin yanında empirik antibiyotik tedavisine de hemen başlamak gerekmektedir (1-6). Bununla birlikte kortikosteroid gibi immünsupresif ajan kullananlarda veya yaşlı hastalarda bazen ateş bulgusu olmayabilir; bu durumda hipotermi, hipotansiyon veya klinik bozulma da nütropenik hastalarda infeksiyon açasından anlamlı kabul edilebilir. Erken empirik antibiyotik tedavisi, febril nütropenik hastada infeksiyon ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada yapılan kök hücre naklinin de başarisında önemli rol oynamaktadır. FEN’de empirik antibiyotik seçiminde; hastanın altta yatan primer hastalığı, immünolojik durumu, organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, merkezin patojen profili, nütropenin derinliği ve süresi gibi bir çok faktör rol oynamaktadır. alışmalar febril nütropenik hastaların riske dayalı alt gruplara ayrılması gerektiğini göstermiştir (4,5). Risk gruplarının belirlenmesi FEN hastalarında tedavi yaklaşımlarında değişikliklere yol açmıştır. Yüksek riskli hastaların hastane koşullarında intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmesi, düşük riskli hastaların ise ayaktan oral antibiyotik ile tedavi edilmesi gibi yaklaşımlar güncel uygulamalarda kabul görmektedir.

FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde merkezlerin kendi etken patojenlerinin profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını bilmeleri ve buna göre empirik antibiyotik tedavi stratejilerini geliştirmeleri önemli katkı sağlar. Merkezlerin direnç durumunun zaman içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak belirli aralıklarla kendi durumlarını değerlendirmeleri gerekmektedir. Bu amaçla çalışmamızda; kemik iliği nakil ünitemizdeki otolog kemik iliği nakli yapılan multiple myelomlu hastalarda, öncesinde kemoterapi rejimi olarak nütropeniye giren ve FEN gelişen hastalarımızda infeksiyon kategorileri, költür sonuçları, antibiyotik modifikasyonları, mortalite oranları

ve uygulanan antibiyotik tedavileri gibi parametreleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİ

2.1 FEBRİL NÖTROPENİ

2.1.1 Nötropeni Tanımı: Türk Febril Nötropeni rehberine ve IDSA'ya (Infectious Diseases Society of America) göre; FEN; kemoterapi sonrasında mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500/ μ L'ün altında olan veya 500-1000/ μ L arasında olup ve 24-48 saat içerisinde 500/ μ L'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında, herhangi bir çevresel faktör olmaksızın (kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda), oral, tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle \geq 38.0°C sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır (7,8,9). Aksiler ölçüm, esas vücut ısısını tam olarak yansıtmadığı için çok önerilmemektedir (9).

2.1.2 Nötropeni; Nötrofil sayısının periferik kanda normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Nötropeniler nötrofil sayısına göre 4 kısımda incelenirler:

Grade 1 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı laboratuvarın alt sınırı -1500/ μ L

Grade 2 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı 1500 - 1000/ μ L

Grade 3 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı: 1000 - 500/ μ L

Grade 4 nötropeni: < 500/ μ L

Buna rağmen geldiğinde genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır.

2.1.3 İnfeksiyon Kategorileri; Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (10).

1-FUO (Nedeni açıklanamayan ateş): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.

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

3-Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTI) : Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon.

Hastalarda ateş nedenleri hematolojik ve solid organ malignite olmasına bağlı olarak değişmektedir (11).

2.1.4 Nötropenik Ateşli Hastada Risk Değerlendirmesi; Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Hastanın nötropeni derecesi, altta yatan hastalık ve kemoterapiden bağımsız olarak infeksiyonun ciddiyetini belirleyebilir. MNS < 500/ μ L olursa ağır infeksiyon insidansı artar ve MNS < 100/ μ L olduğunda infeksiyon riski en fazladır (12). Nötrofil sayısı > 500/ μ L olan hastaların ortalama %17'sinde infeksiyon gelişirken bu oran nötrofil < 500/ μ L olanlarda % 60'ın üzerindedir. Nötrofil sayısı < 100/ μ L olan hastaların hemen tümünde infeksiyon gelişir (13,14). FEN hastalarında prognozu belirleyen en önemli parametrelerin başında nötropeni süresi gelmektedir. Yedi günden kısa süren nötropenide prognoz daha iyi iken 10 günden uzun süren nötropenik süreçte hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (10). Üç haftadan uzun süren nötropenik hastalarda gösterilmiş bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşmaktadır (13,14). Dr. Klustersky ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre oluşturulan MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi 2000 yılında Journal of Clinical Oncology'de yayınlanmış ve FEN hastalarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (15).

Düşük-yüksek riskli febril nötropenik hasta tanımı: MASCC skoru hasta febril atak geliştirdiğinde Tablo 1'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor 26'dır. Skorun \geq 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni

derinliği ve süresinden bağımsızdır. Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir (10,15).

1. Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda (MASCC skorunun ≥ 21 olması) ;

- Bulantı-kusma, mukozid gibi oral alımı engelleyen durum olmaması,
- Hastaneye yatış gerektiren komorbidite olmaması,
- Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklar bulunması,
- Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir.

2. Febril nötropenide yatarak intravenoz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi ile takip aşığıdaki durumlarda önerilir.

a. Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve

- Ateşı düşen,
- Klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümanente edilmiş olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
- Oral tedavi alabilecek olan hastalar.

b. Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve

- Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşı düşen,
- İnfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
- Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar (10,15)

Bunlar dışındaki yüksek riskli hastalar hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir. Tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir.

Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; IDSA 2002 Kılavuzu.

- Mutlak monosit sayısı $>100/\mu\text{L}$
- Mutlak nötrofil sayısı $\geq 100/\mu\text{L}$
- Normal akciğer grafisi
- Normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Nötropeni süresi <10 gün
- Kateter infeksiyonu olmaması
- Hastalığın remisyonda olması
- Vücut ısısının en fazla 39°C 'ye kadar yükselmesi
- Nörolojik ve bilinçte değişiklik olmaması
- Komorbid hastalığın olmaması

- Karın ağrısı olmaması
- Kemik iliğinin erken düzelmesi
- Birlikte olan hastalıklar veya durumlar (şok, hipoksi, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, kusma, ishal) olmaması

Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2009 Kılavuzu.

- Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;
- Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması
- Komorbidite yokluğu
- Nötropenin 7 günden az olması
- Performans durumunun iyi olması
- Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması veya
- MASCC skorunun 21'den fazla olması

Tablo 1. MASCC Skorlaması.

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

2.1.5 Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler

FEN ataklarının yaklaşık %25-30'unda bir infeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir (16). İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi, FEN hastalarının ancak yaklaşık olarak %10-25'inde dökümanite edilebilmektedir. FEN hastalarında tanımlanan infeksiyonların %80'ine yakını hastanın kendi endojen florasındaki kolonizasyondan kaynaklanır. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojenlerin çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriyel kökenlidir. 1970'lerde etkenlerin 2/3'ünü gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* v.b.) oluştururdu. 2000'li yıllara gelindiğinde gram-pozitif bakterilerin, bakteriyemilerin % 62-76'sından sorumlu olduğunu bildiren önemli bir çalışma yayınlandı (17). Gram-pozitif mikroorganizmalara bağlı gelişen infeksiyonların sıklığında artışa neden olan muhtemel nedenler şunlardır;

- Tüneli santral venöz kateterlerin artan sıklıkta kullanımı,
- Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı,
- Diyare,

- Empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması,
- Profilaktik olarak kullanılan florokinolon grubu antibiyotikler,
- Yüksek doz Cytarabine (Ara-C) içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve
- Ciddi mukozit (18-21).

Yaygın olarak görülen gram-pozitif mikroorganizmalar; *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif *staphylococcus* (KNS) ve *Streptococcus spp.* iken *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium acnes* ve *Rhodococcus species* daha az sıklıkla görülmektedir (21). Ancak son yıllarda gram-negatif mikroorganizmaların oranlarında tekrar artış olduğu tespit edilmiştir (22). Nötropenik hastalarda gram-negatif mikroorganizma infeksiyonu gelişimi için risk faktörleri; 45 yaş üstü olmak, yakın zamanda beta-laktam antibiyotik kullanımı, barsak dekontaminasyonu yapılmaması, üriner semptomların varlığı olarak bildirilmektedir (22). En sık *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *P. aeruginosa* saptanmaktadır. Ayrıca FEN hastalarında gram-negatif mikroorganizmalar, solunum yolları, safra yolları, üriner sistem ve deri infeksiyonları gibi kan dolaşımı dışındaki infeksiyonların çoğundan sorumlu olmaya devam etmektedir (23). Febril nötropenik hastalarda aerobik bakteri infeksiyonları sıklıkla bildirilen geniş bir seride, atakların ancak %3,4'ünde anaerobik bakteriyemi saptanmıştır (24). FEN'de anaerob mikroorganizmalarla ilişkili infeksiyonlar, sıklıkla polimikrobiyal infeksiyonların bir parçası olarak karşımıza çıkar (24-26). Anaerobik infeksiyonlarda en önemli etkenler *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleridir. Anaerob bakteriler genelde nekrotizan mukozit, sinüzit, perirektal apse/selülit, intraabdominal apse, pelvik infeksiyon ve tiflitisten sorumludur. Bu nedenle anaerobik bakteriyemi düşünüldüğünde tedaviye anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotiklerin eklenmesi gerekir. Sık karşılaşılan bakteriyel etkenler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. FEN Ataklarında Sık Karşılaşılan Başlıca Etkenler.

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

FEN hastalarında fungal infeksiyonlar giderek artmaktadır. Bunun nedenleri arasında uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotikler, steroid kullanımı, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve hücrel immünitede bozulma sayılabilir (27). Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar infeksiyonları siktir. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları bunların başlıcalarıdır (28,29) En sık izole edilen fungal etken *Candida* türleridir. Bunu ikinci sırada *Aspergillus* türleri izler. Azol profilaksisi ile yüksek risk grubunda *Candida* infeksiyonlarının büyük oranda önlenmesi fungal infeksiyonlar arasında *Aspergillus* infeksiyonlarının daha da ön plana çıkmasına yol açmıştır. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantarlar (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*)'dir. *C. neoformans* ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan *Pneumocystis jirovecii* daha seyrek olarak fırsatçı mikozlara yol açar. Ancak doğada bulunan her türlü mantar, infeksiyona neden olabilir (28,30-33).

FEN hastalarında görülen en yaygın viral etkenleri herpes virüsleri oluşturur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen infeksiyonlara daha sık rastlanırken, hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV infeksiyonları daha nadir görülmektedir (34).

2.1.6 Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri

Nötropenik bir hastada inflamasyona ait belirti ve bulgular net değerlendirilemiyebilir. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi esnasında özellikle yapılması gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

2.1.6.1 Öykü ve Fizik İnceleme

1. Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Örneğin; lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç allerjisi sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır.

2. Fizik incelemede aşağıdaki bölgeler özellikle değerlendirilmelidir:

- Periodontium,
- Farenks, oral mukoza,
- Akciğer,
- Perine, anus,
- Deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları),
- Göz dibi.

2.1.6.2 Temel Laboratuvar Testleri:

Febril nötropenik hasta izleminde aşağıdaki testlerin yapılması gerekir. Hemogram, rutin biyokimya testleri: SGOT, SGPT, BUN, kreatinin, elektrolitler çalışılmalıdır. BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince yakın aralıklarda, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa, tekrarlanmalıdır. Hemogram, periferik yayma, serum kreatinin, BUN, elektrolitler ve transaminazlar, idrar analizi hem destek tedavisi hem de ilaç toksisitesinin izlemi için önemlidir. İnfeksiyon odağı belli ise örnek alınarak gram boyası ile mikroorganizmalar incelenmelidir. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü takipleri ile infeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır (10). Ateşi olan

nötropenik hastalardan empirik tedaviye başlamadan, 30 dakika ara ile en az iki periferik venden, santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır (35,36). İnfeksiyon bulguları varsa idrar, boğaz, varsa yara kültürleri alınmalı ishali olan hastada dışkı mikroskopik değerlendirilmesi yapılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Gerekirse bronkoalveolar lavaj da yapılmalıdır. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez, ancak bilinçte değişiklik varsa yapılmalıdır. SSS infeksiyonu bulguları varlığında beyin omurilik sıvısından (BOS) direkt bakı ve kültür için örnekler alınmalıdır (37). Solunum yolu örneği olarak balgam genellikle üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan çok anlamlı değildir; bronkoalveolar lavaj, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir (35).

2.1.6.3 Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler:

Febril nötropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Hastaların trombositopenik olması invaziv tanısal yaklaşımları zorlaştırabilir. Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler aşağıda belirtilmiştir:

a. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın;

1. Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü),
2. İdrar kültürü.

b. Hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS vb.) alınmalıdır (10)

2.1.6.4 Kan Kültürleri :

Öncesinde kültürlerin alınabilmesi için ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kültürleri alınmaya başlanmalıdır. Deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir, zira cilt flora bakterisi kabul edilen koagulaz-negatif streptokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilir. Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kültürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden olmalıdır. Kan miktarı laboratuvarında kullanılan kan kültürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5-1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı

kalınarak alınır. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar şişe başına optimum 8-10 mL'dir. Ancak her kurumda olabilecek farklı uygulamalar nedeniyle laboratuvarla bu konunun görüşülmesi uygun olacaktır. Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır (10). Kan kültürlerinden *Candida* izolasyonu için lizis sentrifugasyon yönteminin uygulanmasının etken mantarın izolasyon olasılığını arttırdığına dair verilerin yanı sıra, bu yöntemin kullanımda olan diğer gelişmiş yöntemlerle kıyaslandığında üstün olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur.

2.1.6.5 Kateter Kültürleri:

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur (38,32,33). Bu oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama zamanının karşılaştırılmasının kriter alındığı çalışmalar gündemdedir. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kan kültürünün Gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir. Çoğunlukla kateter ilişkili infeksiyonları *KNS*, *Kriptokokus*, *Nocardia*'ya bağlı cilt lezyonları, perianal sellülit, hepatosplenik kandidiyazis, *C. difficile*'ye bağlı pseudomembranöz kolit, *L. monositogenez*, *C. neoformans*, *M. tuberculosis* ve *T. gondii*'nin neden olduğu santral sinir sistemi infeksiyonları kateter ilişkili infeksiyonları oluşturabilen diğer nedenlerdir (32).

2.1.6.6 Sürveyans Kültürlerinin Önemi:

İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasındaki kolonizasyondan köken alır, bununla beraber rutin sürveyans kültürleri çok yararlı bulunmamıştır. Ancak, bu kültürler çoklu ilaca dirençli bakterilerin veya invazif mantarların (*aspergillus* gibi) yüksek oranda bulunduğu merkezlerde önemli olabilir (32).

2.1.7 Yerlerine Göre İnfeksiyonlar

İnfeksiyon odağının tespit edilmesi olası mikrobiyolojik etkenin tahmin edilmesinde ve ilgili bölgeden kültür alınmasında önemlidir. Bu verilecek tedavi ve süresini etkileyen önemli bir parametredir. FEN gelişen hastalarda başlıca infeksiyon odakları ve bu hastalardaki belirti ve bulguları ile klinik seyri aşağıda verilmiştir.

2.1.7.1 Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları:

Nötropenik hastada pnomoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıç postero-anterior akciğer grafisinin çekilmesi tanıda yararlı olabilmektedir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir infeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlamaktadır (39,40). Mantar infeksiyonlarının laboratuvar tanısı mikroskopik inceleme, kültür ve seroloji ile yapılmaktadır. Fırsatçı fungal infeksiyonların tanısında en yaygın kullanılan serolojik testler içinde beyin omurilik sıvısı ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir (30). Balgam örneklerinde *Candida spp.* üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından tanıda göz önünde bulundurulması gerekmektedir. *Aspergillus* başta olmak üzere küf mantarlarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür küf mantarının izole edilmesi gerekmektedir (30).

2.1.7.2 Gastrointestinal İnfeksiyonlar

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

Karın ağrısı/ishal: Erişkinde nadir görülen nekrotizan enterokolit son zamanlarda agresif kemoterapi uygulamalarıyla giderek artmaktadır (41). Nötropenik enterokolit, tiflitis, nekrotizan enterokolit, nötropenik hasta grubunda çekum, çıkan kolon ve terminal ileumu tutan ciddi inflamatuvar gastrointestinal bir komplikasyondur (41,42). Dışkının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.* vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse virüsler [rotavirus, CMV] veya protozoa (*Cryptosporidium spp.*) açısından mikrobiyolojik incelemelerin

yapılması uygun olur (30). Özellikle sağ alt kadranda ağrısı varlığında tiflitis düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. *C. difficile*'e bağlı kolit düşünülen olgularda, mukozal hasar ve invaziv infeksiyona yol açma riski taşıdığından endoskopik inceleme yapılmamalıdır (39).

2.1.7.3 Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları:

SSS infeksiyonları sık olmamakla birlikte tanı güçlüğü oluşturan infeksiyonlardır. Etken ajanlardan bazıları Herpes simpleks virüsü, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* ve menenjit etkeni diğer bakterilerdir. Etiyolojik ajanlar BOS direkt incelemesi ve/veya kültür ile taranabilir. Rutin kültür için alınacak BOS miktarı en az 2 mL olmalıdır. BOS'ta antijen taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Çini mürekkebi preparatı çok kısa süre içinden kriptokok menenjitisi tanısı koydurabilir. Tanı konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılarak histopatolojik incelemeler yapılması da önerilir (39,43).

2.1.8 Fungal İnfeksiyonlar ve Tanı Yöntemleri:

2.1.8.1 Rastlanan başlıca fungal infeksiyonlar ve yaklaşım modelleri:

Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar infeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSS infeksiyonları bunların başlıcalarıdır. En sık *Candida* türleri etkindir. Bunu daha seyrek olarak ve ikinci sırada *Aspergillus* türleri izler. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantarlar (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp.), *C. neoformans* ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan *Pneumocystis jirovecii* daha seyrek olarak fırsatçı mikozlara yol açar. Ancak doğada bulunan her türlü mantarın bu infeksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır (44). Mantar infeksiyonlarının laboratuvar tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin rolü vardır. Klinik örnekler, bakteriyolojik incelemeler için de geçerli olan genel prensiplere uygun olarak alınmalı, laboratuvara steril koşullarda ulaştırılmalıdır. Eküvyon ile alınan orofarengeal örnekler ve doku biyopsilerinin kurumadan laboratuvara en kısa zamanda ulaştırılmaları önemlidir. Klinik örneklerin mantar varlığı yönünden mikroskopik incelemesi, bazı mantar türlerinin izolasyon ve identifikasyonunun günlerce sürebilmesi nedeniyle, olası bir mantar infeksiyonunun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşır. Mikroskopik incelemenin

bir başka avantajı, daha sonra kültürde üreyen mantarın gerçekten infeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda fikir vermesidir. İnvaziv fungal infeksiyonların varlığını kanıtlamada sinus hassasiyeti veya radyolojik bulgular varlığında nazal endoskopik inceleme sonucu alınan kazıntı/ biyopsi şeklinde doku örnekleri ve varsa deri lezyonlarından biyopsi ile alınacak doku örneklerinin de yararlı olduğu bildirilmektedir (45,46-48).

2.1.8.2 Fırsatçı fungal infeksiyonların tanısında serolojik testler:

Bu testler içinde en yaygın kullanılanı BOS ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanı hem de tedaviye yanıtın izlenmesi için başarıyla kullanılmaktadır. Serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu testin birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül olduğu bildirilmiştir. Ardarda alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç vermesi kriter olarak alındığında, testin özgüllük oranı yükselmektedir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir (49-53). Galaktomannan antijen testi bazı olgularda yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Galaktomannanın kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid oluşu ve anti-*Aspergillus* antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Öte yandan, besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, hastanın, testin yapıldığı sırada mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon, yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir (54). Galaktomannan antijen testi ile ilgili bir diğer önemli sorun, testte kullanılacak olan "cut-off" değerinin henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Sonuç olarak bu test invaziv aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir. Ancak sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Son yıllarda, serum ya da plazmada D-glukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar infeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Fungal glukanın saptanması amacıyla geliştirilmiş hazır kit ile yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invaziv mantar infeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir. Öte yandan bir çalışmada, bu kit ile mantar infeksiyonlarının yanı sıra bakteriyel infeksiyonlarda da serum glukan düzeyinin yüksek

saptanabildiği gösterilmiştir. Glukan testi ile ilgili çok merkezli çalışmalar devam etmektedir (55,56).

2.1.9 Ateşli Nötropenik Hastalarda Tanıda En Sık Kullanılan Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan postero-anterior (PA) ve lateral akciğer grafileri, sinus grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri infeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (57).

2.1.10 Febril Nötropenide Tedavi Yaklaşımı

Nötropenik hastalarda infeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bir başka deyişle febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak infeksiyöz ve infeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda infeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, infeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra hemen empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İnfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir (43,58-60). Empirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Öte yandan tedavideki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz hala oldukça kötü seyretmektedir (10,23,62). Kemoterapi alan hastaların %80'den fazlasında nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkmakta ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen olguların %5-10'u kaybedilmektedir (60). Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıçtaki empirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastane dışında izlenmesi mümkündür. Başlangıçta empirik, IV antibakteriyel tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsodomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki empirik IV antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur (38,10). Yüksek riskli olarak tanımlanan durumlarda (mutlak nötrofil sayısı $\leq 100/\mu\text{L}$, nötropeni süresinin 10 günden uzun sürmesi beklenen durumlar

ve sepsis bulguları varlığı) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam ajanla bir aminoglikozidin (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) ikili kombinasyon tedavisi (10,61) önerilmekteyken 2010 IDSA klavuzunda bu öneri değiştirilmiş, anti-psödomonal etkili beta laktamlar (sefepim, imipenem-silastatin, meropenem gibi karbapenemler veya piperasilin-tazobaktam) ile monoterapi önerilmiştir (9). Düşük riskli hastalarda da (mutlak nötrofil sayısı 100-500/ μ L, nütropeni süresinin 7 günden az sürmesi beklenen durumlar ve başlangıçta sepsis bulgularının olmaması) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanımı önerilmekte iken 2010 IDSA klavuzunda monoterapi önerilmektedir (9,10,14). Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotığın (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Ancak beklenen nütropeni süresi on günden fazla olan ve ek olarak daha önce kinolon profilaksisi alan, ağır mukoziti ve/veya kalıcı kateter tünel infeksiyonu olan, *metisilin-rezistans Staphylococcus aureus (MRSA)* ve/veya *Enterokok spp.* kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir (10,33,61,63-65).

FEN hastalarında invaziv fungal infeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hematolojik kanser nedeni ile indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 7 gün) ve derin ($\leq 100/\mu$ L) nütropenisi olan, ağır mukozit gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps olan hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 3-5 gün (ortalama 4 gün) antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nütropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Empirik antibiyotik tedavisiyle ateşi düşen hastalarda; nütropeni varlığı ve hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, antibakteriyel tedavi 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nütropenisi düzeldiğinde kesilmelidir (9,10).

2.1.10.1 Tek ilaçla tedavi (monoterapi):

Bu amaçla tek başına antipsödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir.

Geniş sprektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen mikroorganizmaların sıklığında artma seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır. Sayılan diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin gram-pozitif bakterilere etkinliği de yoktur. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen n6tropeni s6resinin on g6nden az olması ve hastanın parçalı n6trofil sayısının 100/mm³'un altına d6şmemesi 6nerilir. GSBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde empirik monoterapide karbapenem t6revlerinin seçilmesi daha uygun olabilir. Y6ksek dozda parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini g6steren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon t6revlerinin monoterapide kullanılmayacağı y6n6ndedir (62). 6te yandan, y6ksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontroll6 klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu g6sterilmiştir (27,63,66).

2.1.10.2 İkili kombinasyon tedavisi:

Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin g6nl6k toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır n6trogeninin (Polimorfon6kleer l6kosit (PNL) < 100/mm³) on g6n veya daha uzun sure devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının y6ksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu t6r bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının d6ř6k olduğu varsayılır (64,67).

2.1.10.3 Glikopeptidli kombinasyonlar:

Beklenen ağır n6tropeni s6resi on g6nden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozid, 6nceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi 6nerilmektedir(7,64,65). Hastaların ateşli atak 6ncesi metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan k6lt6rlerinde tiplendirilmesi hen6z yapılmamış gram-pozitif bakteri 6remesi de empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır. Bu t6r bir yaklaşım 6zellikle ciddi mortalite (yaklaşık %20) ile seyreden

streptokokal infeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır. Gram-pozitif bakteriler etkili iki yeni antibiyotik olan linezolid ve kinupristin-dalfopristinin bu endikasyonda kullanımı konusunda henüz yeterli veri yoktur.

2.1.10.4 Başlangıçta empirik, oral antibakteriyel tedavi:

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir(38). Bu endikasyonda gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin (levofloksasin ve moksifloksasin) tek başına kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

2.1.10.5 Tedavi Modifikasyonları:

Başlangıçtaki empirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsödomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteremi gelişme olasılığının var olmasıdır.

İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelmeye saptanan ve nötropenisi düzelmeye yolunda olan, başka bir deyişle düşük risk kategorisinde olan hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir (7). Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam yedi-on gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ($> 500/mm^3$) uzatılır (38,10). İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası infeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden

değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıctaki empirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türeviden verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde empirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde gram-pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir (30). Öte yandan 72. Saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye empirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (63,68).

2.1.10.6 Antibakteriyel Profilaksi:

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir (38).

2.1.10.7 Empirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiği zaman genellikle etkisiz kalmaktadır. Empirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invaziv fungal infeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için induksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte ≥ 5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir.

Buna karşılık hiçbir infeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir (30).

Empirik Antifungal İlacın Seçimi: Empirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle amfoterisin B deoksikolattır (amB-d). İki randomize klinik araştırmada ise tedavi altında fungal infeksiyon gelişme riski liposomal amfoterisin B ile amB-d'ye göre daha düşük bulunmuştur (69,70). Lipozomal amfoterisin- B kullanılmasının uygun olduğu durumlar şunlardır;

- Başlangıç serum kreatinin değerinin ≥ 2.0 mg/dL veya kreatinin klerensinin < 40 mL/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatininde artma (2.0 mg/dL'ye kadar) veya kreatinin klerensinde azalma (< 40 mL/dakika),
- Birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması,
- 500 mg kümülatif amB-d'ye yanıt alınamaması (invaziv aspergillozis için),
- Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.)

Empirik antifungal tedavide flukonazol kullanımı *Candida krusei*'de intrinsek flukonazol direncinin bulunması, başta *Candida glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi küf mantarlarına etkili olmaması empirik tedavinin planlanmasında göz önünde tutulmalıdır (37,71). Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C. krusei*, *C. glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, küf mantarlarına bağlı sinüs veya pulmoner infeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa empirik tedavide flukonazol kullanılmamalıdır (30).

Tedavi Süresi: Sistemik fungal infeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan infeksiyona ve klinik duruma göre belirlenir. Sistemik fungal infeksiyonu olmayan hastalarda ise empirik antifungal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Hasta nötropeniden çıkmış, klinik olarak stabil ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) normal ise antifungal tedavi kesilebilir. Nötropeniden

çıkmayan hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal infeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir (30).

Antifungal Profilaksi: Nötropenik tüm hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmez. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal infeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik maligniteli hastalarda, uzun süreli nötropeni ve ağır mukozit beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400 mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkancaya kadar kullanılabilir (28). Çalışmalarda düşük doz Amfoterin-B profilaksinin toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstün olmadığı gösterilmiştir (15,72). Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (73).

2.1.10.8 Antiviral İlaçların Kullanımı

Ateşli nötropenik hastalarda antiviral antibiyotiklerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dökümanente edilmiş Herpes simpleks veya varisella zoster infeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nötropenik hastalarda sistemik CMV infeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür (7,10).

2.2 MULTİPLE MYELOM

2.2.1 Tanımı:

Monoklonal immunglobin (M proteini) salgılayan plazma hücrelerinin malign proliferasyonudur. Kemiklerde litik lezyonlar, immün yetersizlik (humoral), renal, nörolojik semptomlar ile karakterizedir.

2.2.2 Etyoloji:

- Radyasyon
- Genetik: t(11; 14), t(14; 18), t(8; 14); 13q del ayrıca c-myc, K-RAS, N-RAS mutasyonu
- Ailevi yatkınlık : HLA -Cw5 veya HLA-CW2
- IL 6, IL1-β gibi mediatörler
- İnfeksiyon: HHV8 (74)

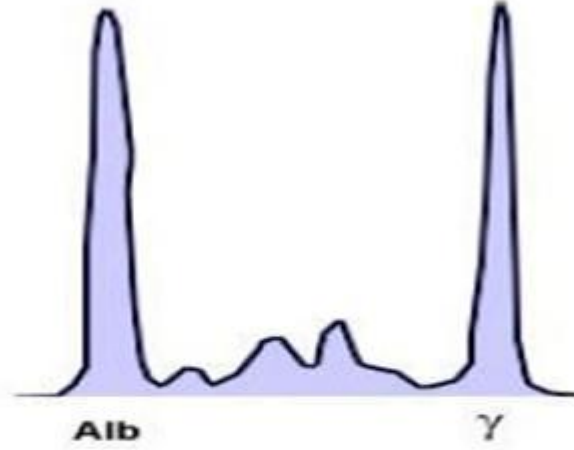
2.2.3 Patofizyoloji:

Miyeloma T lenfositlerinde değil B lenfositlerinde ortaya çıkar. Bazı B lenfositleri kendi normal fonksiyonlarının bir parçası olarak plazma hücrelerine dönüşür ve “antikor” adı verilen proteinleri üretir. B lenfositleri enfeksiyöz ajan gibi yabancı bir antijenle stimüle edildiğinde plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücreleri, enfeksiyöz ajana saldırır ve bu ajanın “kompleman proteinleri” adı verilen proteinler tarafından öldürülmesini ve/veya diğer hücreler tarafından ortadan kaldırılmasını sağlayan antikorlar üretir. Miyelomada, malign transformasyon B lenfositlerinde olmakla birlikte, bu değişim plazma hücreleri görünümündeki malign hücrelerin akümülyasyonuna neden olur. Malign transformasyon sonucu oluşan hücreler zaman zaman mikroskop altında normal plazma hücreleri şeklinde görülürler. (75)

2.2.4 Monoklonal İmmünglobulinler (M Protein) ve Hafif Zincirler (Bence Jones Proteinleri)

Tedavi edilmeyen birçok miyeloma hastası çok miktarda “monoklonal immünglobulin” (“M protein” veya “M spayk” olarak da adlandırılır) olarak adlandırılan ve kana sekrete edilen tek bir protein tipi üretir. “Monoklonal” terimi proteinin tek bir hücre popülasyonundan, malign plazma hücrelerinden geliştiğini göstermektedir. Ancak, hastaların küçük bir oranında bu proteinlerin saptanabilen seviyesinin düşük olduğu “oligosekretuar hastalık” veya anormal proteinlerin saptanamadığı “nonsekretuar hastalık” vardır. Plazma hücrelerinin vücuttaki normal işlevi “poliklonal immünglobulinler” olarak adlandırılan protein tipini yani vücudu işgalci virüsler, bakteriler veya diğer antijenlere neden olduğu enfeksiyona karşı koruyan antikorları üretmektir. Aksine M protein üretimi antijene (enfeksiyöz ajan) cevap olarak oluşmaz. M protein kanda ölçülebilir ve bazı miyeloma hastalarında idrarda da ölçülebilir. M proteini miktarı genellikle miyelomanın yaygınlığıyla koreledir. Kanda M protein seviyesi artışı hastalığın ilerlemesine işaret eder ve bu seviyenin azalması hastalığın regresyonunu yansıtır. Başarılı bir tedaviyle genellikle M proteini seviyesi azalır. İntakt immünglobulin birbirine bağlı iki büyük parça (ağır zincir) ve iki küçük parçadan (hafif zincir) oluşur. Dört zincirden oluşan

immüoglobulinin bütünü böbrekten geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle immüoglobulin kanda bulunur ama idrarda bulunmaz.

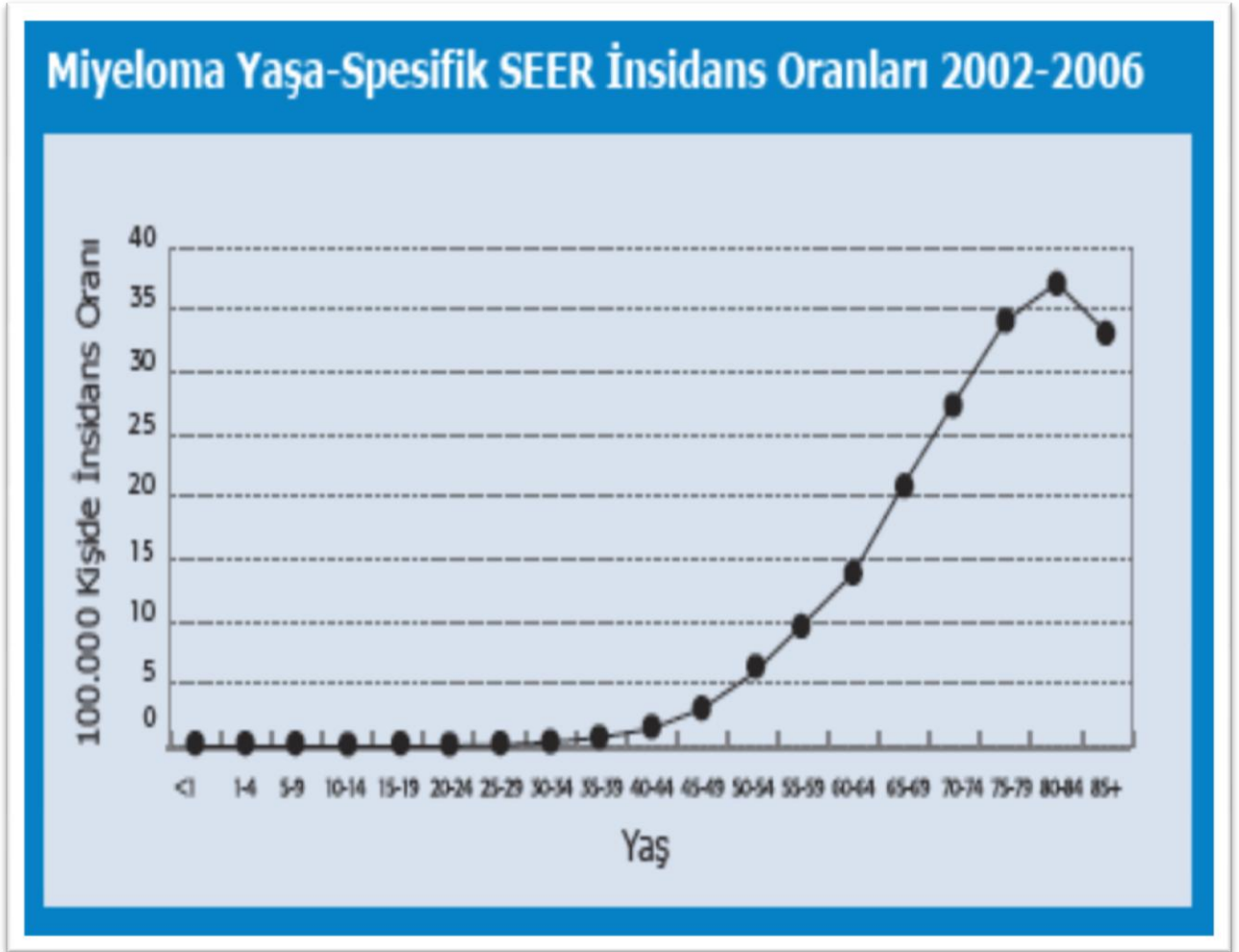


Şekil 1. Miyelomadaki M proteini,

M proteini de normal immüoglobulin gibi birbirine bağlı iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşur. Birçok vakada malign plazma hücrelerinde hafif zincirler ve ağır zincirlerin oluşturulması ve bağlanmasındaki koordinasyon ortadan kalkmıştır ve hafif zincirler bağlanmadan hücreyi terk etmektedirler. Bunlar böbreği geçip idrara geçecek kadar küçüktürler ve idrarda saptanabilirler. İdrardaki hafif zincirler “Bence Jones proteini” olarak da adlandırılır. İmmüoglobulinin bütün halinde idrarda genellikle düşük seviyelerde bulunur. Birçok miyeloma hastasında malign plazma hücrelerinde hafif zincirler ve ağır zincirlerin oluşturulması ve bağlanmasındaki koordinasyon ortadan kalkmıştır. İmmüoglobulinin (Ig) bağlanmayan hafif zincirleri kana girer ve hızlı bir şekilde idrarla atılır. Hafif zincir proteinin bu proteinin özellikleri üzerine çalışma yapan İngiliz doktor Henry Bence Jones’un adına ithafen “Bence Jones proteini” olarak adlandırılır. Bence Jones proteini (hafif zincir proteini) büyük miktarlarda ekskrete edildiğinde böbrek hasarı ve yetmezliğine neden olabilir.

2.2.5 Klinik Bulgular:

Yaşlılık hastalığıdır. Rutin kontrol sırasında semptomsuz vakalarda, anemi, sedimentasyon yüksekliği, proteinüri şeklinde saptanırken; Geç kalınan vakalarda kemik ve eklem ağrısı, renal (myelom böbreği) yetmezlik ve nörolojik semptomlar (hipervizkosite) ile geç tanınır.



Şekil 2. Myeloma Yaşa Spesifik SEER İnsidans Oranları 2002-2006

Yatay ekseninde Birleşik Devletlerde miyeloma gelişen hastaların 5 yıllık aralıklarla tanı anındaki yaşları gösterilmektedir. Dikey eksen 5 yıllık yaş gruplarında 100.000 kişi başına yeni miyeloma vakalarının sayısını göstermektedir. Bu nedenle miyeloma riski 75-79 yaş grubunda (yaklaşık 35 vaka/100.000 kişi) 45-49 yaş grubundan (yaklaşık 3 vaka/100.000 kişi) 10 kat fazladır (143)

2.2.5.1 Kemik ağrıları ve kemik lezyonları

Hareketle ortaya çıkar; İlk teşhiste vakaların % 70'ine yakınında litik kemik lezyonları ve/veya fraktürler saptanır. Tipik lezyon "Zımba ile delinmiş manzarası" olup; kemik iliği yapımının aktif olduğu kafa kemikleri, vertebralar ve femurda multifokal litik lezyonlara yol açar. Yük taşıyan kemiklerin kompresyonu, uzun kemiklerin fraktürleri sonucu ortaya çıkar. Plazma hücreleri infiltre ettiği kemiklerde osteoklastik hiperaktiviteye yol açar (76,77,78). Kemik rezorpsiyonu IL-6 ve IL-1 β tarafından uyarılan osteoklastlarca yönlendirilir.

2.2.5.2 Enfeksiyona yatkınlık

Enfeksiyona yatkın olma nedenleri arasında diffüz Hipogamaglobinemi, zayıf antikor cevabı , nötrofil disfonksiyonu sayılabilir.Özellikle Pneumococcus, S.aureus, Gram-negatif aeroblar izlenilmekte(85).

2.2.5.3 Renal yetmezlik

Renal bulgular teşhis esnasında vakaların % 25'inde mevcut iken; hastalığın seyri sırasında % 20 vakada daha renal yetmezlik bulguları gelişir (76,77,78,79-81). Çok sayıda faktör sorumludur. Hiperkalsemi,hiperürisemi, dehidratasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar renal yetersizliği tetikler (82). Renal yetmezliğin temel sebebi distal tübülüslerde hafif zincir presipitatlarının (Bence Jones proteini) birikmesidir . Hiperkalsemi de olduğu gibi tedavi ile renal yetmezlik bulguları % 50 vakada geri dönüşümlü olabilir (83).

2.2.5.4 Anemi

Genellikle normokrom/normositik eritrositler izlenilir.Nedenlerine bakılacak olursa myelofizitik nedenle (malign hücre infiltrasyonu) ,plazma hücrelerinin ürettiği inhibitör sitokinlere bağlı olarak, endojen eritropoetin (EPO) üretiminin yetersizliği veya suprese edilmiş EPO cevabı sonucu kemik iliğinde yetersiz kırmızı küre üretimi sonucu oluşabilir.Renal yetmezlikli hastalarda anemi daha şiddetli olabilir (77).

2.2.5.5 Hiperkalsemi

İlerleyici kemik lezyonlarına bağlı olarak kemikten seruma Ca⁺⁺ salınımı sonucu oluşur. Hiperkalsemi hastalığının progresyon ve proliferasyonu için önemli bir göstergedir (84). _Hastalığın tedavisi ile birlikte hiperkalsemi düzelir.

2.2.5.6 Hiperviskosite

Vakaların % 5 kadarında saptanır. En sık IgM, Ig G veya Ig A tipi ile birlikte dir. Hiperviskosite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, oküler lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, somnolens v.s.) yol açar (76,77).

2.2.5.7 Primer Amiloidozis

Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin (AL amiloid) dokularda birikmesi sonucu % 3-10'unda gelişir. Nörolojik, kardiyak ve renal (proteinüri, nefrotik sendrom) bulgulara yol açar. Sıklıkla lambda (λ) tipi düşük tümör yüklü multipl myelom vakalarında gözlenir.

2.2.6 Tanı

Multiple myelomda tanı myelomu, MGUS ve smoldering myelom (SMM)' dan ayırarak yapılır.Tablo I' de SMM ve Multiple Myelom tanı kriterleri verilmiştir. Buna göre; myelom tanısı için serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı, kemik iliğinde \geq %10 plazma hücresi veya plazmositom ve ek olarak; anemi, litik kemik lezyonu ve/veya osteoporoz, kemik iliği plazma hücre labelling indeksi $>$ %1, böbrek yetersizliği ve hiperkalsemiden biri veya daha fazlasının varlığı gerekmektedir.

Tablo 3. MGUS, SMM, Multiple Myelom Tanı Kriterleri

<p>MGUS tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M-Protein < 3 gr/dl• Kemik iliğinde sitolojik anomali göstermeyen plazma hücresi < %10 altında• İdrarda Bence-Jones Proteini < 1 gr /24 h• Normal poliklonal Ig• Kemik lezyonu yok (BT veya MRI ile kanıtlanmış)• Anemi, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği yok.
<p>SMM tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum monoklonal protein > 3 gr/dl veya• Kemik iliğinde > %10 plazma hücresi veya• Kemik iliği biyopsisinde agregatlar veya• Anemi, böbrek yetmezliği veya hiperkalsemi yok.
<p>Multiple Myelom tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum ve idrarda monoklonal protein• Kemik iliğinde > %10 plazma hücresi veya plazmositom• Ek olarak aşağıdakilerden biri veya daha fazlası;<ul style="list-style-type: none">• Anemi• Litik kemik lezyonu ve/veya osteoporoz• Kemik iliği plazma hücre labelling indeks > %1• Kemik iliğinde \geq %30 plazma hücresi• Böbrek yetersizliği• Hiperkalsemi

2.2.7 Myelomda Laboratuvar

Normositik normokrom anemi hastaların çoğunda gözlenir. Tanı anında alışılmış bir bulgu değilse de hastalığın progresyon gösterdiği son dönemde trombositopeni ve/veya lökopeni de ortaya çıkabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle çok yüksektir (>100 /1h). Periferik yaymada eritrositlerin para dizisi gibi üst üste gelmesi (rulo formasyonu) tipik bir paraproteinemi bulgusudur. Yaymada plazma hücreleri gözlenebilir. Eğer periferik kanda tanı anında (primer) ya da hastalığın gidişi/progresyonu sırasında (sekonder) bu sayı $\geq 2000/\mu\text{l}$ ise plazma hücreli lösemi (PHL) olarak adlandırılır. IgD ve IgE miyeloma olgularında PHL, IgG ve IgA olgularına göre daha sıkça gözlenir. Serum kalsiyum, BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri yüksek olabilir. Serum alkalen fosfataz aktivitesi genellikle yükselmez. Bu metastatik kemik tümörlerinden ayırımında önemli bir laboratuvar bulgusu olabilir. Serum c-reaktif protein (CRP), beta2-mikroglobulin (b2-MG) ve IL6-reseptör düzeyleri yükselebilir ve genellikle bulunan klinik evreyi yansıtır. Serum albumin düzeyi düşebilir ve bu da genellikle klinik evreyle paralellik gösterir. Serum ve idrar protein elektroforezi (PE) M-proteini göstermek için gereklidir. Ancak bunu göstermede ve tanımlamada, özellikle de minimonoklonal bandı yakalamada serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi (IFE) çok daha duyarlıdır. Klinik kuşku olup PE negatif olgularda IFE mutlaka yapılmalıdır. Bazı laboratuvarlarda IFE yerine kapiller zone elektroforezi (KZE) kullanılmaktadır. Ancak KZE IFE denli duyarlı olmayıp IFE-pozitif örneklerin %5 ini gösterememektedir. Miyeloma olgularının çoğu (%50) IgG doğasında M-protein taşır. Bunu IgA (%25), sadece hafif zincir (%20) ve IgD (%1) miyelomlar izler. Nonsekretuar (M-band yok) olgular %1 inden azını oluşturur. IgE miyelom ise çok seyrek. Bir olguya 'hafif zincir miyeloma' tanısı koymadan önce mutlaka IgD ve IgE için de IFE yapılmalıdır. IFE ile negatif olan ve klinik olarak miyeloma düşünülen hafif zincir ya da nonsekretuar olgularda nefelometrikolarak serum **serbest hafif zincir miktarı** ölçülmelidir. Serum immunoglobulin düzeyleri patolojik ve baskılanmış 'normal' immunoglobulinleri gösterir. Ancak özellikle hastalığın izleminde dansitometrik M-protein ölçümleri kullanılmalıdır. 24 saatlik idrarda protein ve hafif zincir miktarı gerek tanı gerek tedavi izleminde periyodik olarak bakılmalıdır.

2.2.8 Evreleme

Durie-Salmon evreleme sistemi (86) miyelomda tümör yükünü belirlemek için pratik bir yöntemdir ve standart evreleme sistemi olarak kullanılmaktadır (Tablo). Durie-Salmon sisteminde litik kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif olmadığından International Myeloma Working Group (IMWG) tarafından sadece β 2 mikroglobulin ve albüminin parameter olarak kullanıldığı daha basit bir prognostik sistem olan Uluslar arası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir (tablo 4).

Tablo 4. Durie-Salmon Evreleme Sistemi

EVRE	KRİTERLER
I	AŞAĞIDAKİLERİN HEPSİ •Hb > 10 •Serum kalsiyum normal •Normal kemik tarama (osteoporoz da yok) •M-komponenti düzeyi düşük Ig G < 5 g/dl Ig A < 3 g/dl İdrar hafif zinciri < 4 g/24 saat
II	I ve III'E UYMAYANLAR
III	AŞAĞIDAKİLERDEN 1 VEYA FAZLASI •Hb < 8,5 •Serum kalsiyum artmış •Yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar •M-komponenti düzeyi yüksek Ig G > 7 g/dl Ig A > 5 g/dl İdrar hafif zinciri > 12 g/24 saat

A: Serum kreatinin < 2 mg/dl B: Serum kreatinin \geq 2 mg/dl

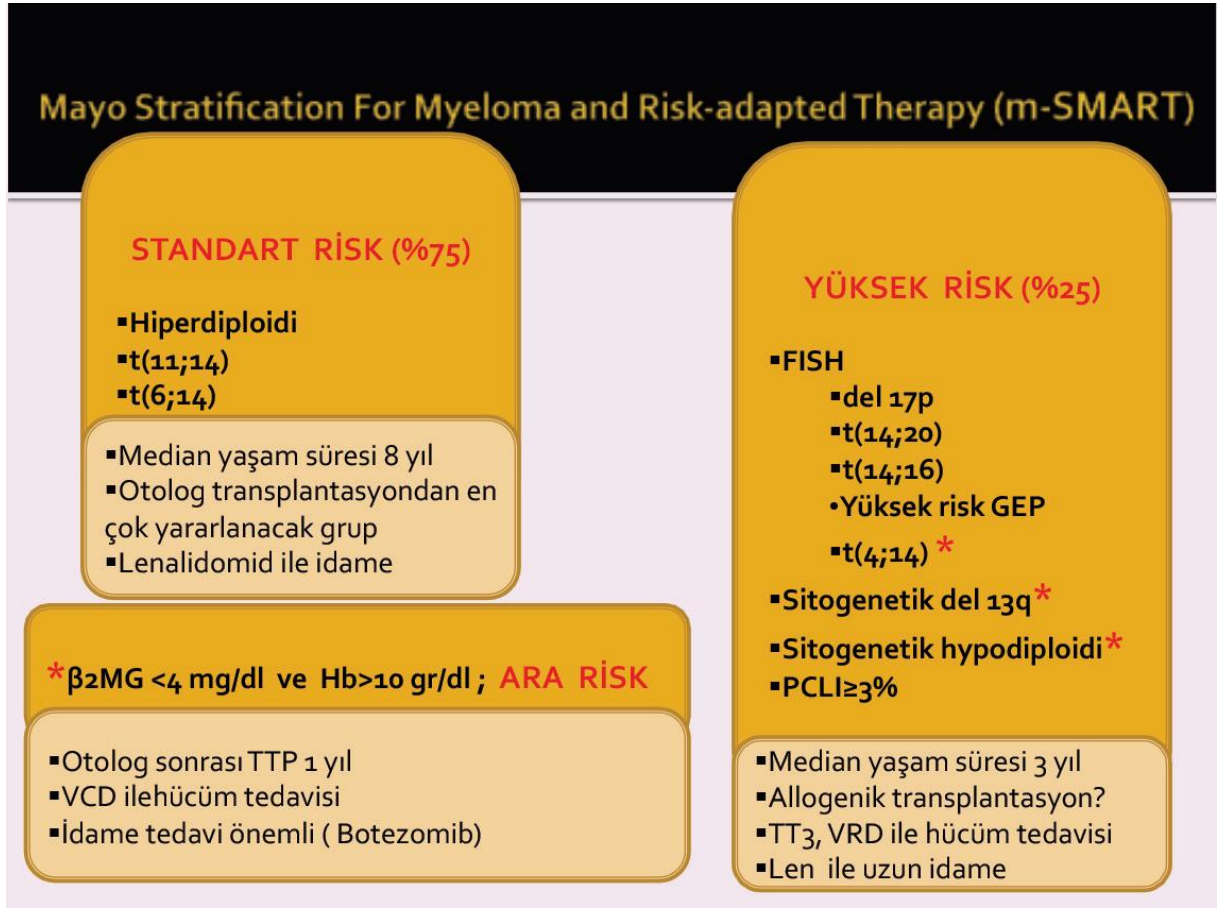
Tablo 5. ISS Evreleme Sistemleri

Multipl Miyelom'da Uluslararası Evreleme Sistemi
(International Staging System, ISS)

Evre	Beta2-MG (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Sağkalım (Ay)
Evre I	< 3,5	> 3,5	62
Evre II	< 3,5 veya 3,5-5,5	< 3,5 -----	44
Evre III	> 5,5		29

Durie-Salmon ve ISS sistemleri prognoz açısından bilgi vermekle beraber terapötik risk belirleyicileri olarak yeterli görülmemektedirler. Mayo Clinic Grubu yüksek riskli miyelomayı genetik özelliklere ve plazma hücresi proliferasyon hızına göre tanımlamıştır (77). Bu parametreler Durie-Salmon ve ISS sistemleri prognoz açısından bilgi vermekle beraber terapötik risk belirleyicileri olarak yeterli görülmemektedirler. Mayo Clinic Grubu yüksek riskli miyelomayı genetik özelliklere ve plazma hücresi proliferasyon hızına göre tanımlamıştır (77). Bu parametreler risk belirlemede göreceli olarak spesifik ve halen geçerli kök hücre nakli, immünmodülatuvar ilaçlar v bortezomib gibi tedavilerle ilişkili bulunmuşlardır. Buna göre yüksek risk sınıflaması üç testin sonuçlarına göre değerlendirilmiştir: Plazma hücre floresan insitu hibridizasyon (FISH), metafaz sitogenetiği ve PCLI (Tablo 5).

Tablo 6. Miyelom İçin Mayo Sınıflaması Ve Risk Guruplarına Göre Tedavi



2.2.9 Tedavi: Miyeloma tedavisinin amacı semptomları azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve uzun süreli remisyon sağlamaktır. Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında ilk bakılması gereken, hastanın otolog kök hücre nakli adayı olup olmadığıdır. Aşağıdaki bir dizi faktöre dayanılarak tedavi yaklaşımı her hasta için özelleştirilmektedir:

- Hastalığın yayılımı
- Hastalığın ilerleme hızı
- Kalp hastalığı ve diabet gibi diğer durumların varlığı
- Yaş (hastanın yoğun tedaviyi tolere etme kararının verilmesinde tek başına yaştan ziyade hastanın genel sağlık durumu dikkate alınmaktadır). Tedavi planının çoğu kombinasyon tedavilerini içermektedir. Birçok hastada anemi, yüksek kan kalsiyum seviyesi, enfeksiyonlar ve/veya kemik hasarı ya da osteoporoz gibi

semptomları azaltmak için sadece destek tedavisi gereklidir. Diğer hastalar hastalığın ilerlemesini tedavi etmek ve remisyon sağlamak için miyelomaya-spesifik tedavi alırlar.

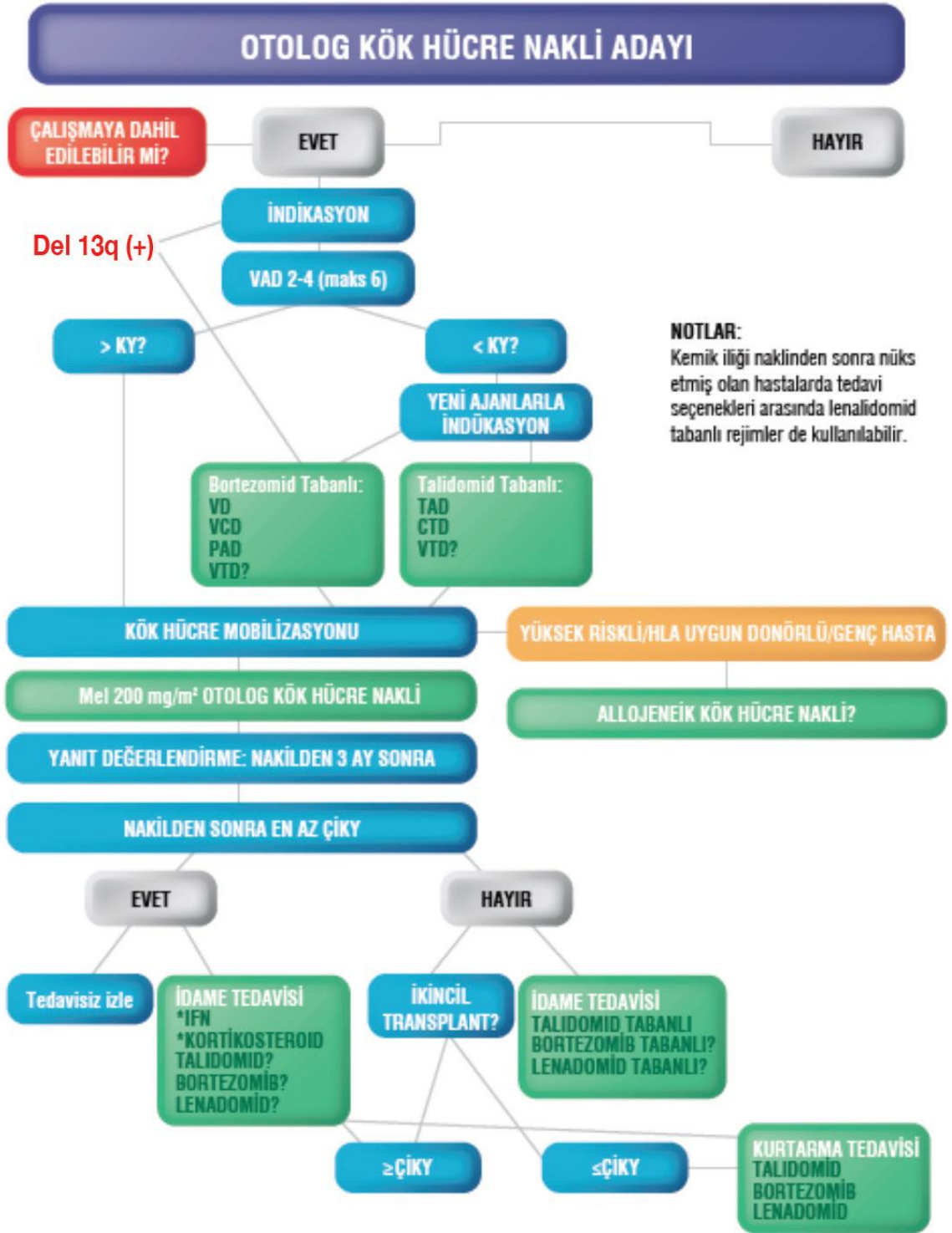
Multipl miyelomlu genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standard tedavi olarak uygulanmaktadır. Multipl miyelom Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. Genellikle "genç hasta" terimi 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. Son 10 yıl içinde transplanta uygun hastaların başlangıç (indüksiyon) tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuar ilaçların (iMiDs) ve bortezomibin kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan yaklaşımlar tek ajan deksametazon ve VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) idi. iMiDs ve bortezomib kombinasyonlarının önce deksametazon ile sonra VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalar daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koymuştur. Yine yapılan ilk çalışmalar iMiD ve bortezomib tabanlı başlangıç tedavilerinin idare edilebilir bir toksisite ile kök hücre toplama kabiliyetini koruyarak erken mortaliteyi azalttığını göstermiştir (87-89). Otolog kök hücre nakli tam remisyon oranlarını artırmakta ve miyelomda ortanca tüm sağkalımı 12 ay uzatmaktadır (90-93).

İndüksiyon tedavisine refrakter hastalar otolog transplanttan en çok faydalananlardır (94-95). iMiD ve bortezomib içeren indüksiyon tedavileri ile yeni tanı miyelom hastalarında daha önce öngörülemeyen çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) veya daha iyi yanıt oranları elde edilmekle birlikte, yüksek doz melfalan (YDM) yanıt oranlarında artan bir iyileşme sağlamaya devam etmektedir (96).

Şekil 4'te yeni tanı otolog kök hücre nakli adayları hastalarındaki tedavi akış şeması özetlenmiştir. VAD ile indüksiyon tedavisi sonrasında \geq kısmi yanıt (KY) elde eden hastalarda kök hücre mobilizasyonu ve sonrasında 200 mg/m² melfalan hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli yapılmalıdır. Del 13q (+) olan hastalarda indüksiyon tedavisinde bortezomib bazlı rejimler uygulanması uygundur. VAD tedavisi ile < KY elde edilen hastalarda yeni ajanlar ile (bortezomib, talidomid) tedavi kombinasyonları seçilmelidir. Bu tedaviler sonrasında yanıtı olgulara kök hücre mobilizasyonu ve otolog kök hücre nakli uygulanmalıdır. Nakilden 3 ay sonra yapılan yanıt değerlendirmesinde \geq ÇİKY sağlanan hastalar, tedavisiz izlenebilir veya çeşitli alternatifler ile idame tedavisi yapılabilir. Nakil sonrasında < ÇİKY olan hastalarda ise, uygun olgularda ikincil transplantasyon ve/veya yeni ajanlarla kurtarma tedavileri uygulanabilir.

Yüksek riskli, HLA uygun vericisi olan genç hastalarda allojeneik kök hücre transplantasyonu uygun bir tedavi şekli olabilir. Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda, fiziksel durumlarına ve spesifik komplikasyonlarına bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri tercih edilebilir (Şekil 5). Otolog kök hücre transplantasyonu için uygun olmayan ve/veya > 65 yaş olan hastalarda bortezomib veya talidomid bazlı rejimler tercih edilebilir. Del 13q (+) olan hastalarda indüksiyon tedavisinde bortezomib bazlı rejimler seçilebilir. Böbrek yetmezliği olan ve tromboembolik olay geçirmiş hastalarda bortezomib, nöropati öyküsü olan olgularda ise lenalidomid uygun tedavi seçeneğidir. Multipl miyelom henüz kür olabilen bir hastalık değildir. Nüks kaçınılmaz bir özelliktir. Nüks hastalık sağ kalımın en büyük parçasıdır. Genç hastalarda sağ kalımın 2/3 'ünü, yaşlı hastalarda sağ kalımın 1/2 'sini nüks hastalık oluşturur. Nüks hastalığın tedavisi global hastalığın tedavisinin önemli bir parçasıdır.

Şekil 3. Yeni Tanı Ototog Kök Hücre Nakli Adayı Hastalarındaki Tedavi Akış Şeması

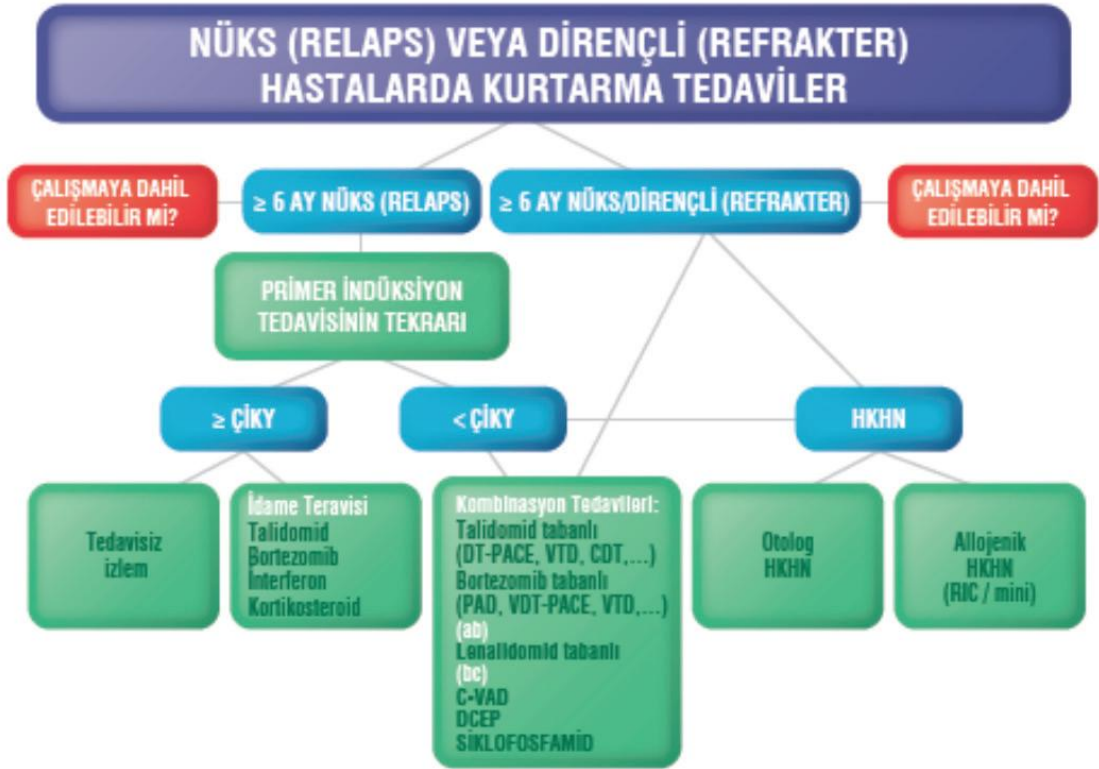


Şekil 4. Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalarda, Fiziksel Durumlarına Ve Spesifik Komplikasyonlarına Bağlı Olarak Farklı Tedavi Seçenekleri



Nüks ve dirençli hastalardaki tedavi yaklaşımları Şekil 6'da özetlenmiştir. Birincil indüksiyon tedavisinden ≥ 6 ay sonrasında nüks eden olgularda ilk tedavinin yeniden uygulanması uygun bir yaklaşımdır. Bu tedavi ile \geq ÇIKY elde eden hastalarda tedavisiz izlem veya idame tedavisi uygulanabilir. Ancak indüksiyon tedavisi ile tedavi yanıtı $<$ ÇIKY olan hastalarda çeşitli kombinasyon tedavileri ve/veya kök hücre nakli yapılabilir. Birincil indüksiyon tedavisinin ardından < 6 ay sonrasında nüks eden olgularda ve/veya dirençli hastalarda kombinasyon tedavileri ve/veya kök hücre nakli uygulanabilir.

Şekil 5. Nüks Ve Dirençli Hastalardaki Tedavi Yaklaşımları



a-RENAL YETMEZLİK, TROMBOEMBOLİK, KARDİYOYOVASKÜLER KOMPLİKASYON: Bortezomib tedavileri tercih ediniz.

b-KÖTÜ RİSK SİTOGENETİK: Metafaz del 13q, hipodiploidi, FISH del 17p, t(4;14), t(14;16):Bortezomib veya lenalidomid tabanlı tedavileri tercih ediniz.

c-POLİNÖROPATİ: Lenalidomid tabanlı tedavileri tercih ediniz.

Tablo 7. Myelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Kombinasyonları

Myeloma Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçların etken maddeleri	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Karmustin • Siklofosfamid • Deksametazon • Doksorubisin • Lenalidomid • Melfalan • Pamidronat 	<ul style="list-style-type: none"> • Pegile lipozomal doksorubisin • Prednizon • Talidomid • Vinkristin • Zoledronik asit
Myeloma Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaç Kombinasyonları*	
<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid, deksametazon • lenalidomid, melfalan ve prednizon • lenalidomid, deksametazon, bortezomib • lenalidomid, bortezomib • Talidomid, deksametazon • Talidomid, deksametazon, melfalan, bortezomib • Talidomid, melfalan, prednizon • Talidomid, bortezomib • bortezomib, lipozomal doksorubisin 	
<p>* Klinik çalışmalarda bu ilaç kombinasyonlarının bazıları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.</p>	

2.2.9.1 Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog kök hücre transplantasyonu (“otolog kök hücre infüzyonu” olarak da adlandırılır) birçok miyeloma hastası için önemli bir tedavidir. Bu işlemde yoğun kemoterapi sonrasında kan hücresi üretimini yeniden başlatmak için hastanın kendi kök hücreleri kullanılır. Otolog transplantın cevap oranları yüksektir. Gelişmiş transplantasyon teknikleri ve destekleyici tedavilerin sonucu olarak yaşlı hastalar da dahil olmak üzere birçok hasta için relatif olarak güvenli bir yöntemdir. Ancak tüm hastalar için uygun değildir ve miyelomada kür sağlamamaktadır. Hastalar her işlemin yararlarını ve risklerini doktorlarıyla konuşmalıdırlar.

Otolog transplantasyon işleminin basamakları şunlardır:

- 1) Hasta indüksiyon ilaç tedavisine tam cevap (remisyon) veya iyi bir kısmi cevap verdikten sonra
- 2) Hastanın kök hücreleri genellikle kandan alınarak toplanır; mümkünse iki veya daha fazla transplant için yeterli kök hücre alınır;
- 3) Kök hücreler daha sonra kullanılmak üzere dondurulur; hastaya koşullandırma tedavisi verilir
- 4) Kök hücreler çözülür ve kalıcı kateter (santral yol) aracılığıyla hastaya geri infüze edilir. Transplantın temel yan etkileri koşullandırma tedavisine bağlıdır; bu yan etkiler ağız yaraları, saç dökülmesi, bulantı, kusma, diyare ve enfeksiyon riskidir. Hastalar yan etkileri önlemek ve/veya başa çıkmak için destekleyici tedavi alırlar. Genellikle 10-14 gün sonra kan sayımı normale dönmeye ve koşullandırma tedavisinin yan etkileri ortadan kalkmaya başlar.

“Allojenik kök hücre transplantasyonu” ve “indirgenmiş-yoğunlukta allojenik kök hücre transplantasyonu” belirli kan kanserlerini tedavi etmek için kullanılan diğer transplant tipleridir; yan etki ve mortalite oranları otolog transplanttan daha yüksektir. Miyelomaya ilişkin klinik çalışmalarda bu tedaviler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalar otolog transplantın ardından allojenik transplant veya indirgenmiş-yoğunlukta allojenik transplant yapılan seçilmiş hastalar üzerinde uygulanmaktadır.

2.2.9.1 Radyasyon Tedavisi

Bu tedavi malign plazma hücrelerini (miyeloma hücreleri) öldürmek için yüksek-enerjili ışınları (x-ray) kullanan ve seçilmiş miyeloma hastalarının tedavisinde kullanılabilen bir yöntemdir. Radyasyon tedavisi soliter miyeloma gibi lokalize miyelomalar veya kemik iliği dışında akümüle olan miyeloma hücrelerinin (plazmasitoma) esas tedavisidir. Hastalar bazen kök hücre transplantasyonuna hazırlanmak için radyasyon tedavisi alır. Kemik ağrıları kemoterapiye cevap vermeyen dikkatle seçilmiş hastalar da radyasyon tedavisi alabilirler. Geniş yayılım gösteren ağrılı kemik tutulumu varsa radyasyon tedavisi yararlı olmayabilir. Esas olarak miyelomanın en fazla lokalize olduğu kemiklere giden moleküllere radyoaktif izotop bağlanması gibi diğer radyasyon tedavisi verme yöntemleri de araştırılmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde 2010-2015 yılları arasında otolog kemik iliği nakil yapılan multiple myelom hastalarında febril nötropeni ataklarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Nakil sonrası, herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde 38.3°C ve üstü ve ya bir saat süreyle 38.0–38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/μL'nin altında olan veya nötrofil düzeyi 500–1000/μL arasında olup 24–48 saat içinde 500/μL'nin altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak kabul edildi.

Hastaların alınan tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer grafisi, tam kan sayımı (CBC), tam idrar analizi, C-Reaktif protein (CRP) ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Kan kültürlerinin otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldığı saptandı. Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (*KNS*, *Bacillus* ya da difteroidler gibi) antimikrobiyal tedavi başlandığında, en az bir kez ateş olması ya da hipotermi durumunda, intravenöz kateter varlığında, titreme veya hipotansiyon varlığında ya da en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi. Posterior-anterior akciğer filmi çekildi. Enfeksiyon hastalıklarına danışılarak antibiyotik önerisi alındı. Tüm hastalardan febril atak geçireselerde geçirmeselerde kök hücre infüzyonu yapıldıktan sonra taburcu olana kadar CMV ve BK PCR gönderildi.

Hastaların verileri dosyaları ve hastane veri tabanından incelenilerek toplandı. Tüm hastalara kök hücre infüzyonu öncesi hazırlık rejimi ilaç protokolü başlandı. Hastaların kök hücre infüzyonundan önce profilaktik antibiyotikleri başlandı. Hastalara valasiklovir tablet 500 mg/gün, flukanazol tablet 400mg/gün veya posakanozol süspansiyon 200mg/gün, moksifloksasin tablet 400 mg/gün, trimetoprim sülfametoksazol fort tablet 2x1 başlandı. Hastalara kök hücre infüzyonundan iki gün önce melphalan 200 mg/m²/gün verildi. (Melphalan 250 ml %0.9 NaCL içerisinde 15-30 dakikada infüzyon şeklinde uygulandı.

Bu çalışmayı oluşturan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde; başlangıç empirik tedavide hepatik ve renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonları yapılarak, piperasilin/tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/ 12 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV)veya meropenem (2 g / 8 saat IV) ile monoterapi ve ya bunlardan birinin siprofloksasin (800 mg/ gün IV) kombinasyonun verildiği saptandı. Ateşin devam etmesi durumunda 3-5. günlerde tedaviye empirik antifungal eklendiği tespit edildi. Kültür pozitifliği olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etken patojene göre tekrar düzenlendiği belirlendi. Glikopeptid tedavisinin ise hastanın kültür sonuçları, kliniği, kateter infeksiyonu gibi parametrelere göre mevcut empirik tedaviye eklenmiş olduğu saptandı. Tedaviye eklenen aminoglikozid ve antiviral ajanla dökümanete edildi.

FEN ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi.

Hastaların demografik özellikleri, FEN geçirme oranları,nakil sonrası ateşin çıktığı ortalama gün sayısı, nakil öncesinde alınan antibiyoterapiler ve profilaksiler, nakil sonrası alınan anbiyoterapi ve nozokomiyal infeksiyon oranları, engraftman süreleri, CMV antikor titreleri incelendi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu.

4.BULGULAR:

Çalışmaya 38'i erkek (%70.0), 17'si kadın (%30.0) olmak üzere toplam 55 otolog kemik iliği nakli yapılan multiple myelomlu hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 55.56 ± 9.305 yıl (35-70) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 55.11 ± 10.227 yıl (35-70), erkek hastaların yaş ortalaması ise 55.76 ± 8.999 yıl (32-70) olarak saptandı. Hastaların karakteristik özellikleri tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri.

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	55
FEN atak sayısı	48
Kadın/Erkek	17/38
Yaş (ortalaması)	55.56 yıl
Kadın	55.11 yıl
Erkek	55.76 yıl

Kadın hastalarda ortalama atak sayısı 0.39 ± 3.16 , erkeklerde 0.60 ± 1.52 olup cinsiyet ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü.

Otolog kemik iliği nakli yapılan 55 multiple myelom hastasının %43.6'sında FEN gelişmiş olup, FEN gelişen hastaların %75'i erkek (18 hasta) , %25'i (6 hasta) kadın hasta olarak izlendi. FEN gelişen erkek hastaların yaş ortalaması 56.2 yıl olarak, kadınların yaş ortalaması 58 yıl olarak saptandı. FEN gelişen hastalarda ilk ateşin olduğu gün izlendi. 24 FEN gelişen hastada ortalama ilk ateşin günü 6.7 gün olarak saptandı.

24 FEN gelişen hastada toplam 48 FEN atağı saptandı. 48 FEN atağının %39.5 (19 atak) MTI, %8.3 (4 atak) KTI ve %52.2 (25 atak) FUO olarak kategorize edildi.

Tablo 9. FEN Atak Kategorisi

Fen atak kategorisi	Atak	Yüzde
MTI	19	%39.5
KTI	4	%8.3
FUO	25	%52.2
Toplam	48	%100

Otolog kemik iliği nakli yapılan multiple myelomlu 55 hastanın %36.3'ü (20 hasta) nakil yapıldığı gün, daha önceden başlanan antibiyoterapi alırken, %63.7'sinin (35 hasta) antibiyoterapi almadığı saptandı. Nakil yapılan gün antibiyoterapi alan 20 hastanın %45'i (9 hasta) monoterapi alırken, %55'i (11 hasta) kombine antibiyoterapi aldığı saptandı.

24 FEN gelişen otolog kemik iliği nakli yapılan multiple myelom hastalarının %50'sinin (12 hasta) nakil yapıldığı gün, daha önceden başlanan antibiyoterapi alırken %50'sinin (12 hasta) almadığı izlendi. FEN gelişen hastaların nakil yapıldığı gün %50'si (6 hasta) monoterapi alırken %50'sinin (6 hasta) kombine antibiyoterapi aldığı saptandı.

Nakil olduğu gün antibiyoterapi alan 20 hastanın monoterapi alan 9 hastasında kullanılan antibiyotiklerin, %22.3'ünün imipenem, %66.6'sının piperasilin-tazobaktam , %11.1'inin teikoplanin kullanıldığı saptandı.

Kombine antibiyoterapi alan 20 hastanın 11 hastasında, kombine tedavinin içerisinde yer alan en sık kullanılan antibiyotiğin ciprofloksasin , 2. en sık kullanılan antibiyotiğin imipenem, 3.en sık kullanılan antibiyotiklerin ise piperasilin-tazobaktam ve kaspafunjin asetat olduğu saptandı.

Nakil sonrasında 55 hastanın 32'sine antibiyoterapi başlanılmış olup, hastaların %18.7'si (6 hasta) monoterapi alırken %81.3'ünün (26 hasta) kombine antibiyoterapi aldığı saptandı. Monoterapi de en sık aldığı antibiyotiğin piperasilin-tazobaktam olduğu saptandı. Kombine antibiyoterapi alan hastaların %53.8'nin (14 hasta) 2'li antibiyoterapi , %23.2'nin (6 hasta) 3'lü antibiyoterapi, %11.5'unun (3 hasta) 4'lü antibiyoterapi, %11.5'nun ise 5'li antibiyoterapi aldığı saptandı.Kombine tedavide en

sık kullanılan ajanlar, piperasilin-tazobaktam ve ciprofloksasin 2.en sık kullanılan ajanın metronidazol 3.en sık kullanılan ajanın ise meropenem olduğu saptandı.

Tablo 10. Nakil Sonrası Kullanılan Kombine Antibiyoterapi İçerisindeki Ajanlar

Kullanılan antibiyotikler	Sayı	Yüzde
Piperasilin-Tazobaktam	11	% 15.5
Ciprofloksasin	11	% 15.5
Meropenem	7	%9.6
Teikoplanin	5	%6.9
Amfoterisin B Lipozomal	5	%6.9
Kaspofungin Asetat	4	%5.5
Vorikonazol	2	%2.8
Daptomisin	3	%4.2
Gansiklovir	5	%6.9
Metronidazol	9	% 12.2
İmipenem	1	% 1.4
Levofloksasin	1	% 1.4
Klaritromisin	1	% 1.4
Vankomisin	1	% 1.4
Amikasin	3	%4.2
Linezolid	3	%4.2
Toplam	72	%100

Çalışmamızda 48 FEN atağının %87.0'sinde (27 atak) etken patojen bakteri, %13.0'ünde (4 atak) ise etken fungal ajan izole edildi. İzole edilen bakterilerin %55.5'ini (15 atak) gram-pozitif bakteriler, %44.5'unu (12 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitiflerden *Koagulaz negatif staphylococcus* (KNS) , gram-negatif etkenlerden ise *K.pneumonia* izole edildi. Kan kültüründen izole edilen patojenlerin %37.5'unu (3 atak) *KNS*,

%12.5'ünü (1 atak) *K.pneumonia*, %12.5'ünü (1 atak) *enterobacter*, %12.5'ünü (1 atak) *Candida spp.* ve %25'ini (2 atak) *ESBL pozitif E.coli*'nin oluşturduğu saptandı.

Kateter kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %61.1'ni gram-pozitif bakteriler, %33.3'nü gram-negatif bakteriler, %5.6'sını ise fungal mikroorganizmaların oluşturduğu tespit edildi. Kateter kültürlerinden izole edilen patojenlerin %44.4'ünü (8 atak) *KNS*, %11.3'ünü (2 atak) *P.aeruginosa*, %5.5'ini (1 atak) *K.pneumonia*, %5.5'ini (1 atak) *Acinetobacter baumannii*, %5.5'ini (1 atak) *E.coli*, %5.5'ini (1 atak) *ESBL pozitif E.coli*, %5.5'ini (1 atak) *Candida spp.* %11.3'nün (2 atak) *Enterococcus spp.* ve %5.5'ini (1 atak) *Staphylococcus hominis*'in oluşturduğu saptandı.

Diğer kültürler değerlendirildiğinde; 2 atakta idrar kültründe, 1 atakta solunum yolu sekresyonunda, 1 atakta yara yeri kültüründe, 1 atakta steril vücut sıvı kültüründe üreme saptanmıştır. İdrar kültürünün bir tanesinde, *K.pneumonia*, diğerinde *Candida spp.* üremesi olduğu saptandı. Bir solunum yolu sekresyonu kültüründe *Acinetobacter baumannii*, bir yara yeri kültüründe *Streptococcus spp.* bir steril vücut sıvı kültüründe *Candida spp.* üremesi olduğu saptandı.

Tablo 11. Kateter Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar.

Etken	N	Yüzde
Gram-pozitif		
<i>KNS</i>	8	%44.4
<i>Enterococcus spp.</i>	2	%11.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	%5.5
Toplam	11	%61.2
Gram-negatif		
<i>E.coli</i>	1	%5.5
<i>K. pneumoniae</i>	1	%5.5
<i>P. aeruginosa</i>	2	%11.3
<i>ESBL pozitif E.coli</i>	1	%5.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	%5.5
Toplam	6	%33.3
<i>Candida spp.</i>	1	%5.5
Genel Toplam	18	%100

Tüm FEN ataklarında hastaların antibiyotik profilaksisi aldığı belirlendi. Profilakside tüm vakaların antibakteriyel olarak moksifloksasin 400 mg/gün, antiviral olarak valasiklovir 500 mg/gün, antifungal olarak da iki ajanın kullanıldığı , bunlardan birinin flukonazol 400mg/gün tablet, diğerinin ise posokanozol 400 mg/gün süspansiyon olduğu saptandı. Bahsedilen antibiyotiklerin hepsi nakilden 3 gün önce başlanılmış olup sadece yine profilaktik antibiyotik olarak verilen TMP-SMZ fort tb 2x1 haftada 2 gün olarak nakilden sonra başlanıldığı saptandı.

Tablo 12. FEN Geçirenlerde Profilakside Kullanılan Antifungal Ajanlar

Profilaksideki antifungal ajan	N	Yüzde
Flukonazol	21	%87.5
Posokanozol	3	%12.5
Toplam	24	%100

Tablo 13. Profilakside Kullanılan Antifungal Ajanlar

Profilaksideki antifungal ajan	N	Yüzde
Flukonazol	46	%83.6
Posokanozol	9	%16.4
Toplam	55	%100

Nakil öncesinde 55 hastanın CMV IgG titreleri değerlendirildi. 5 hastanın, hasta veri tabanında IgG titreleri bulunamadı, bir hastanın ki ise negatif olarak saptandı. Tüm hastaların ortalama CMV IgG titreleri 234 Au/ml olarak saptandı. FEN atağı

geçirenlerle geçirmeyenler arasındaki IgG titreleri incelendi. FEN atağı geçirenlerdeki ortalama IgG titresi 220 Au/ml, geçirmeyenler de ise 229 Au/ml olarak saptandı.

Otolog kemik iliği nakli yapılan 55 multiple myelomlu hastanın 7'sine CMV'ye yönelik *Gansiklovir* tedavisi başlanılmış olup 2 hastanın nakil öncesinde başlanıldığı saptandı. CMV tedavi alan hastaların %71.4'ünde (5 hasta) FEN gelişmişken, %28.6'sında (2 hasta) FEN gelişmediği saptandı.

Otolog kemik iliği nakli yapılan 55 multiple myelom hastasının, lökosit ve trombosit engraftman günleri incelendi. 55 hastanın FEN atağı geçiren 1 hastasında, engraftman olmadan exitus olduğundan, FEN atağı geçirmeyen 2 hastanın ise nakil sonrası lökopeni ve trombositopeni gelişmediği için engraftman söz konusu olmadığından, toplam 3 hastanın engraftman süreleri veri olarak yazılmadı. FEN atağı geçiren 23 hastanın ortalama lökosit engraftman süresi 10.9 gün olarak saptanırken, FEN atağı geçirmeyen 29 hastanın ortalama lökosit engraftman süresi 9.8 gün, 52 hastanın ise lökosit engraftman süresi ortalama 10,3 gün olarak saptandı.

Tablo 14. Lökosit Engraftman Süreleri

FEN atağı durumu	Hasta Sayısı	Ortalama lökosit engraftman süresi(gün)
FEN atağı geçiren	23	10.9
FEN atağı geçirmeyen	29	9.8
Tüm hastalar	52	10.3

55 hastanın FEN atağı geçiren 23 hastanın ortalama trombosit engraftman günü 14.9 gün, FEN atağı geçirmeyen 29 hastanın ortalama trombosit engraftman günü 12.1 gün ve 52 hastanın ortalama trombosit engraftman süresi 13.3 olarak saptandı.

Tablo 15. Trombosit Engraftman Süreleri

FEN atağı durumu	Hasta Sayısı	Ortalama trombosit engraftman süresi(gün)
FEN atağı geçiren	23	14.9
FEN atağı geçirmeyen	29	12.1
Tüm hastalar	52	13.3

CMV tedavisi alan hastalardaki FEN gelişen hasta sayısı ve ortalama lökosit ve trombosit engraftman günleri incelendi. FEN gelişen hastalardan biri exitus olurken diğer 4 hastanın ortalama lökosit engraftman günü 12 gün, ortalama trombosit engraftman günü 17.5 gün olarak saptandı. FEN gelişmeyen 2 hastanın ise ortalama lökosit engraftman günü 9.5 gün , ortalama trombosit engraftman günü 11 gün olarak saptandı. CMV tedavisi alan 6 hastanın ise ortalama lökosit engraftman günü 11.1 gün, ortalama trombosit engraftman günü 15.3 gün olarak saptandı.

Tablo 16. CMV Tedavisi Alanlardaki Engraftman Süreleri

FEN atağı	CMV tedavi alanlar	
	Lökosit engraftman süresi(gün)	Trombosit engraftman süresi(gün)
Geçiren	12	17.5
Geçirmeyen	9.5	11
Toplam	11.1	15.3

5.TARTIŞMA

Yapılan kemik iliği nakli öncesi başlanan profilaktik antibiotikler olmasına rağmen, infeksiyonlar halen önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir (9). Özellikle hastane koşullarında nakil sırasında oluşan nütropeniden dolayı daha dirençli mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlar görülebilmektedir. Nakil öncesi alınan kemoterapiye bağlı gelişen ve uzun süren nütropenilerde fungal infeksiyonların riskini artırmaktadır (97). Nütropenik hastalarda ateş her zaman infeksiyonu göstermemesine karşın, bu dönemde ortaya çıkan infeksiyonlarda hemen hemen tek bulgusu da ateş olmaktadır. Mikrobiyolojik tanıda yaşanan güçlükler nedeni ile FEN ataklarının değerlendirilmesi zorluk gösterir (98). FEN' de infeksiyon hızla progresyon gösterebileceğinden hastalara acil tedavi başlanması gerekir. Bu nedenle klinisyenin vakit geçirmeden empirik antibiotik tedavisine başlaması gereklidir. Empirik tedavinin başarısı ise nakil ünitelerinin bakteriyel florasının bilinmesi ve antibiyotik direnci ile yakından ilişkilidir (98). FEN atağının yönetilmesinde, hasta özelliklerini ve risk faktörlerini bilmek tedavi etkinliğini artırarak mortaliteyi azaltmak açısından önemli rol oynar (99).

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesinde otolog kemik iliği nakli yapılan multiple myelom hastalarında FEN gelişen hastalar alındı. Çalışmamızda FEN ataklarının multiparametrik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hematolojik kanserli hastalarda infeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nütropenidir. Mutlak nütrofil sayısı $500/\mu\text{L}$ 'ün altında infeksiyon oranı belirgin artmakta, $100/\mu\text{L}$ 'ün altında ise infeksiyon hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkmaktadır (98,100,101). FEN hastalarında nütropeni süresi ile prognoz ilişkili olup 7 günden kısa süren nütropenilerde prognoz daha iyidir. Üç haftadan uzun süreli nütropenik hastalarda bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski neredeyse %100'dür (102). Uzun süreli nütropenik ataklarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları görülmektedir.

İnfeksiyon riski sadece nütropeni derecesi ve süresi ile ilişkili değildir. İnfeksiyon gelişimini ve mortaliteyi etkileyen pek çok faktör bulunur. Antineoplastik ajanlar konağın hücresel, fiziksel ve immün bariyerini tahrip etmektedir. Bu nedenle infeksiyon

için en önemli kaynağı hastanın kendi florası teşkil eder. Hastalar genellikle bir hafta içerisinde hastane florası ile kolonize olurlar. Ayrıca infeksiyon riskini belirleyen daha pek çok faktör bulunur. Bunlar içerisinde hastalara tetkik ve tedavi amacı ile yapılan medikal invaziv girişimler, her tür kateterizasyon işlemleri, endojen flora değişimi, önceki tedavileri, komorbid durumlar, altta yatan hastalığın remisyon durumu sayılabilir. FEN ataklarının ancak belli bir kısmında infeksiyon odağı ya da mikrobiyolojik etken saptanabilmektedir. Gelişmiş laboratuvar imkânları ve görüntüleme tekniklerine rağmen FEN ataklarının önemli bir kısmında ateş nedeni belirlenemez. Bu nedenle FEN atakları incelenirken MTİ, KTİ ve FÜO olarak 3 grupta kategorize edilir. Yapılan çalışmalara göre MTİ %14-47.0, KTİ 7-27.0 ve FÜO %34-57.0 sıklığında bulunmuştur (37,103-106). Ülkemizde Gençler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MTİ %34.0, KTİ %14.0 bildirirken, merkezimizin verilerinde bu oranları %39.5, %8.3, %52.2 olarak bulunmuştur (107,108). Çalışmamızda FEN atakları her üç 3 kategoride de benzer oranlarda bulundu.

Çalışmamızdaki bir diğer amacımızda otolog nakil olan multiple myelomlu hastalarımızda izole edilen etken patojen mikroorganizmaların türleri ve bunların sıklığını tespit etmektir. Ancak FEN ataklarında etken patojeni kan kültüründe izole etmek her zaman mümkün değildir. Kan kültüründe üreme kan dolaşım infeksiyonu (bakteriyemi) olarak da adlandırılır. Bakteriyemisi olan olgularda mortalite, diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Kan dolaşım infeksiyonu mortaliteyi arttıran başlı başına bir risk faktörüdür (109). Farklı çalışmalarda FEN ataklarında bakteriyemi oranı %11-38 arasında bildirilmektedir (15,110,111). Ülkemizde yapılan bir çalışmada FEN ataklarının %46'sında KTİ ve %18'inde kan kültüründe patojen tespit edilmişti (27). Çalışmamızda FEN ataklarında bakteriyemi oranı %18.1 olarak tespit edildi. Çalışmamızda bakteriyemili hastalardaki etken mikroorganizmaların büyük kısmı %50 gram-negatif bakteriler olarak bulundu. 2000'li yılların başında gram-pozitif bakterilerin, bakteriyemilerin % 62-76'sından sorumlu olduğu bildirilmekte iken, son yıllarda gram negatif mikroorganizmaların oranlarında tekrar artış olduğu rapor edilmektedir (17). Velsaco ve arkadaşları 2004 yılında bildirdikleri çalışmalarında gram-negatifleri % 56.0 oranında gram pozitifleri ise % 32.0 oranında saptamışlardır (114). Ülkemizden Demirarslan ve arkadaşları da 2005'te yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde FEN ataklarında saptanan gram negatif mikrobiyal etken oranını %74.2, gram pozitif oranını ise %25.8 olarak bildirmiştir (115). Butt ve

arkadaşları 2004 yılında 158 febril nütropenik hastayı kapsayan çalışmada gram-negatif bakterileri %57.0, gram-pozitifleri ise %43.0 olarak rapor etmişlerdir (116). Gram-negatif mikroorganizmaların FEN ataklarında artan şekilde önem kazandığını gösteren yurt içi ve yurt dışı birçok çalışma bulunmaktadır (19,117-123). Merkezimiz verileri de bu bilgiler ile paralellik göstermekte olup yıllar içerisinde literatürdeki gram-pozitif etkenlerden gram-negatif etkenlere doğru bir kaymanın olduğu bilgisini desteklemektedir. FEN ataklarında gram-negatif bakteri infeksiyonlarının en önemli etkenlerini *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (10). Çalışmamızda da gram-negatif bakteriyemilerde izole edilen patojenler literatür ile oldukça benzer bulduk. Yakın zamanda bildirilen çalışmalarda *E.coli* suşlarının nütropenik hastalarda ve gram-negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (124,125). Çalışmamızda da mikrobiyal etkenler arasında %25 oranı ile *E.coli* sık saptanan etken olmuştur.

Yüksek riskli hastalarda başlanacak empirik IV antibiyotiklerin antipseudomonal etkisinin olması gereklidir (16,62). Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada monoterapi tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (66,127-131). Günümüzde tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin empirik tedavide kullanımı yaygın bir uygulamadır. Monoterapi amacıyla kullanılacak antibiyotikler bazı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) veya antipseudomonal etkili beta-laktamlardır (seftazidim, sefepim, karbapenemler). Literatürde monoterapinin etkinliği ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. 2003'de yayınlanan bir meta-analizde, 2002 yılına kadar yapılan ve uluslararası indekslere girmiş çalışmalar gözden geçirilmiş, 72 randomize çalışmadan 47'si değerlendirilmiştir. Toplam 7807 hasta ve 8803 FEN atağının analizinin yapıldığı bu çalışmaya göre monoterapi ve kombine tedavi arasında ölüm oranları açısından fark bulunamamıştır (126). Bu meta-analiz FEN hastalarının empirik antibiyotik tedavisinde monoterapi ile kombine tedavi arasında fark olmadığını ortaya koymuştur.

Kombinasyon tedavisinin sinerjistik etki ile daha etkin olduğu görüşü bu çalışmada doğrulanmamıştır. Ayrıca meta-analiz sonuçları kombinasyon tedavisinin dirençli patojenlerin gelişimini önlemediğini de göstermiştir. Empirik tedavide piperasilin-tazobaktam monoterapisinin etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (22,23,132,133). Sefoperazon-sulbaktam da, FEN hastalarının empirik

tedavisinde monoterapide etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (126,129) Bizim çalışmamızda da monoterapi kullanımı ile tedavinin etkin olması benzer bulundu.

FEN ile ilgili yayımlanmış rehberlerde tedaviyi yönlendiren en önemli bulgulardan biri ateşinin yüksek seyretmesidir (7,10). Empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanan FEN hastası, tedavinin 3-5. gününde ateşinin devam etmesi durumunda fungal infeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda invaziv aspergillozis ve kandidiyazis tanısı, atipik klinik prezentasyon, kültürlerin uygun olamayan ekimi, infeksiyonun olduğu dokudan kültür alınamaması, görüntüleme yöntemlerinin gecikmesi ya da tanısal olmaması nedeni ile atlanabilmektedir (58,134,135). Nötropenik hastalarda gelişen fungal infeksiyonlar ne kadar hızlı tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır. Candida ve aspergillus gibi fungal infeksiyonlar nötropenin uzadığı ileri dönemlerde daha sık gözlenir. Nucci ve arkadaşları febril nötropenik hastalarda yaptıkları çalışmada mortalitenin nedenini %55 oranda fungal infeksiyonların oluşturduğunu bildirmiştir (135). Kılavuzlarda antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde devam eden ateş yüksekliği olması durumunda antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (7,58). Bu yaklaşıma göre febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır (136). Ancak bu şekilde hastaların büyük bir kısmı gereksiz yere pahalı ve toksik antifungal ajanlara maruz kalırlar. Buna karşın tedaviye erken başlanmasının sağkalım oranını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (70). Bunun sonucunda, gerçek invaziv fungal infeksiyon insidansının %10-15 arasında olduğunun tahmin edilmesine karşılık, yüksek riskli nötropenik hastaların %40-%50'sine varan bir bölümüne empirik antifungal tedavi uygulanmaktadır (137). Özellikle antifungal tedavi başlama endikasyonu gereken grupta; ateşi bir haftadan uzun süre devam eden olgular ve nötropenisi devam eden ve bir hafta veya daha sonra ateşsiz dönemden sonra tekrarlayan olgular yer alır. Bunların yanında nötropenin düzelmesinden sonra devam eden veya tekrarlayan ateşte dissemine kandidiyazis riski nedeniyle, sinüs hassasiyeti veya yüzde şişlik, intranasal siyah skarlı ülseratif lezyonlar ise *Aspergillus* veya *Mucor* mikozis düşündürmesi nedeni ile antifungal tedavi endikasyonu oluştururlar. Diğer bir çalışmada ise FEN hastalarının 2/3'ünde ampirik antifungal başlandığını rapor edilmiştir (136). Bizim çalışmamızda ise olguların FEN ataklarının %37.5'unda tedaviye antifungal ilaçların eklendiğini tespit ettik. Bu oran literatürde bildirilen sonuçlara göre daha düşüküdür.

Ancak gerçek fungal infeksiyon sıklığının %10-15 olduğu tahmin edildiği göz önüne alınırsa bizim de antifungal tedavi kullanım oranlarımız yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalar antifungal profilaksi tedavi almaktaydı. Bunun için iki ajan kullanıldı, biri flukanazol diğeri posakanazoldu. Profilaktik antifungal kullanılan hastalarda sistemik antifungal eklenen hastalara bakıldığında, flukanazol alanlarda daha fazla sistemik antifungal tedavinin eklendiğini gördük. Yapılan bir çalışmada posakonazol nötropenik hastalarda profilaksi amacıyla kullanılmış, 304 hastayı kapsayan bu çalışmada da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Çok merkezli ve randomize olarak planlanan bu çalışmada invaziv aspergilloz oranı üzerinde flukanazol ve itrakonazolden istatistiksel olarak anlamlı oranda daha etkin olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamızda profilaksi olarak posakanazol alan hasta grubunda daha az FEN atağı gözlenmiş ancak anlamlı olarak değerlendirmek için hasta sayısı yeterli değildir.

FEN ataklarında empirik tedavinin başarısı 72'nci saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipseudomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bilindiği gibi uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakterilere sebep olmaktadır. Ayrıca doğal florayı baskılayarak fungal etkenler ile süperinfeksiyon riskinin artırdığı bilinmektedir. Yüksek riskli febril nötropenik olgularda empirik tedavi başladıktan sonra yakından izlenmesi ve yeni infeksiyon odakları açısından günlük fizik muayenelerinin yapılması gerekir. Ataklar esnasında, çeşitli durumlarda empirik rejimin modifikasyonuna hazır olmalı, gerektiğinde hızlı hareket edilmelidir. Bu durumlar arasında 72 saat içinde ateşin düşmemesi, antibiyotiğin değiştirilmesini gerektirecek yan etki ve alerjik durumların varlığı, hastanın hemodinamisinin bozulması, dirençli mikroorganizmaların kültürde üretilmesi gibi faktörler sayılabilir. Bu durumlarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeleri tekrarlamak gerekir. Ateş devam ettiği sürece kan kültürü tekrarı ve infeksiyon düşündürülen bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır. Ateş 3 günden uzun sürüyorsa ve ilerleme belirtileri varsa tedavide değişiklik düşünülmelidir. IDSA rehberinde hastanın klinik durumu bozulmadığı sürece özellikle nötropeninin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş 5 güne kadar devam etse bile başlangıç empirik rejimin sürdürülebileceği önerilmektedir. Çalışmamızda başlanan empirik antibiyotiğin değişmesini gerektirecek nedenler arasında, ateşin devam etmesi, klinik yanıtın

alınamaması, görüntüleme yöntemleri ile infeksiyon odağının (örn. Akciğer infiltrasyonunun) gerilememesi, dirençli patojen üremesi ve vital bulgularda kötüleşme nedenleri ile olguların %33.3'ünde empirik antibiyotik tedavisinde modifikasyon yapılmıştır. Modifikasyon nedenlerimiz literatür verisi ile benzer olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Caratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:539-544.
2. Susan N. O'Brien, Nicole M.A. Blijlevens, Tahsine H. Mahfouz, and Elias J. Anaissie. Infections in patients with hematological cancer: Recent developments. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2003; 438-472
3. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T, Dinçol D, Çalangu S. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14,1,
4. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988;21(1):71-87
5. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3,7.
6. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: 240-245.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE., Calandra, T., et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 734: 730-51.
8. Hughes, WT, Armstrong D, Bodey GP., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
9. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad I, Rolston K, Young J, Wingard J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011; 56-93.
10. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1): 5-28
11. Cohen J., *Infectious Diseases: Expert Consult*, 2nd edition, 2005.
12. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1:S42-8.

13. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-340.
14. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):107-111.
15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
16. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323.
17. Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, RP., Edmond, MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-1110.
18. Azap, A. Antibakteriyel direnç ve Epidemiyoloji: Son Bir Yılda Ne Oldu?. 8. FebrilNötropeni Simpozyumu. 21-24 şubat 2008, Ankara.
19. Cordonnier, C., Buzyn, A., Leverger, G., et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 149–58.
20. Maschmeyer, G., Haas, A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Mar; 31(3): 193-7.
21. Sipsas, NV., Bodey, GP., Kontoyiannis, DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103: 1103.
22. Cordonnier, C., Herbrecht, R., Buzyn, A. Risk factors for gram negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90: 1102-09.
23. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA., Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Caspian J Intern Med.* 2013 Summer;4(3):698-701.

24. Coullioud, D., Van der Auwera, P., Viot, M., Lasset, C. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). *Support Care Cancer* 1993; 1: 34.
25. Mathur, P., Chaudhry, R., Kumar, L., et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267.
26. Brown, EA., Talbot, GH., Provencher, M., Cassileth, P. Anaerobic bacteremia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 65.
27. Link H, Bohme A, Cornely OA et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S105-S117.
28. Akova M, Hayran M, Unal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul.
29. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Feb;11(2):99-109.
30. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984;76(6):1027-1034.
31. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:277-299.
32. Uzun Ö. Febril nötropenide fungal infeksiyonlar ve tedavisi. 2004. s. 9-31.
33. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S32-S37.
34. Şenol, E. Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. 4.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara.
35. Bile, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 87-9.

36. 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
37. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *The Am J Med* 1989; 86: 668-72.
38. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in Cancer- Patients with Fever and Neutropenia - A Prospective, 2-Center Validation of A Prediction Rule. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10(2):316-322.
39. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thinsection CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5):1347-1353
40. Heussel CP, Kauczor HU, and Heussel GE et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):796-805.
41. Hsu TF, Huang HH, Yen DH et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22(4):276-279.
42. Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997,69-121
43. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341(12):893-900.
44. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-78.
45. Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997:69-121.
46. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:103-9.

47. Chryssanthou E, Klingspor L, Tollemar J, et al. PCR and other non-culture methods for diagnosis of invasive *Candida* infections in allogeneic bone marrow and solid organ transplant recipients. *Mycoses* 1999;42:239-47.
48. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996;100:171-8.
49. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, et al. Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:867-71.
50. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsycontrolled prospective evaluation of serial screening of circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37: 3223-8.
51. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001;97:1604-10.
52. Reiss E, Obayashi T, Orle K, et al. Nonculture based diagnostic tests for mycotic infections. *Medical Mycology* 2000;38(Suppl 1):147-59.
53. Verweij P, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: Intraand interlaboratory reproducibility. *J Clin Microbiol* 1998;36:1612-6.
54. Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 1997;40:353-7.
55. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for pre-sence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:882-5.
56. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al. Plasma (1-->3)-beta- D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345: 17-20.
57. Bjercknes R, Brusearud Q, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infections in Immunocompromised Hosts*. London: Mosby Harcourt Publishers, 1999;4:5.1-5.19.
58. Akova M. Kanserli notropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Derg* 1995;26:31-36.

59. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 5:17-23.
60. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42(2):120-125
61. Şenol, E. Kanser hastalarında infeksiyon. *ANKEM Derg* 2010; 24(2): 102-6.
62. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high dose ciprofloxacin versus combination therapy with seftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3264-3271.
63. Viscoli, C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 65- 80
64. 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.
65. Menichetti, F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000; 12: 34-9.
66. Cometta A, Kern WV, De BR, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):382-389.
67. Erman M, Akova M, Akan H et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(11):827-831.
68. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:843-9.

69. Tollemar J, Ringden O, Andersson S et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1495-1497.
70. 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.
71. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-771.
72. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-849.
73. Karthaus M, Carratala J. Changes in epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia. *Wien Med Wochenschr* 2001; 151: 47–52.
74. What Are the Key Statistics About Multiple Myeloma?. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-key-statistics>. Accessed: March 1, 2015.
75. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009 Jul 25. 374(9686):324-39.
76. Kyle RA. Multiple myeloma: revive of 869 cases. *Mayo Clinic Proc* 1975;50: 29-40
77. Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78: 21-33
78. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine(Balt)* 1980; 59: 380- 392
79. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal Failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patient from a single institution. *Acrh Intern Med* 1998; 158: 1889-1893
80. Knudsen LM, Hippe E, Hjort M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-212
81. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and nyeloma. *Q J Med* 1997;90: 773-780

82. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, et al. Renal failure in myelomatosis. *Eur J Haematol Suppl* 1989; 51: 60-65
83. Knudsen LM, Hippe E, Hjort M, et al. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65: 175-181
84. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473
85. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ, et al. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 47-50
86. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 1365-2141
87. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15(1):6-25.
88. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. vELCADE/ Dexamethasone (vel/D) versus vAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial [abstract 450]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110(11):450.
89. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (velcade(R))-thalidomide-dexamethasone (vTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stemcell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract 73]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:30a.
90. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335 (2):91-97.
91. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883.
92. Bladé J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*. 2003;102(10):3469-347
93. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol*. 2003;4(5):293-304.

94. Rajkumar Sv, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(12):1267-1272.
95. Bladé J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncol.* 2000;39(7):843-847.
96. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (MSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:1095-1110.
97. Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi, İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi – 12. Editörler Arman D, Odabaşı Z. 2009
98. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyank MH, Parlak M. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *The Eurasian Journal of Medicine (Formerly Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi)* 2007; 39 (3): 194-197.
99. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2006: 20(2):98-102.
100. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, Özsüt H, Atay K, Avşar N ve ark. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri, *Klinik Derg* 2009;22(3):88-91.
101. Akova M. Kanser hastalarında ve transplantasyon yapılan hastalarda nozokomiyal infeksiyonlar: Doğanay M, Ünal S (eds). *Hastane infeksiyonları*. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003; 749-765.
102. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre İnfeksiyonlar*. 3. Baki, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641-650.
103. De Pauw, BE., Deresinski, SC., Feld, R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-44.

104. Cometta, A., Zinner, S., Bock, R., et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.
105. Cornely, OA., Wicke, T., Seifert, H., et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol.* 2004; 79(1): 74-8.
106. Bow, EJ., Rotstein, C., Noskin, GA., et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-59.
107. Gençer, S., Özer, S., Salepçi, T. ve ark. Febril nötrojenik olgularımızın infeksiyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilmesi. 6. Febril nötrojeni sempozyumu, 24-27 Subat 2005, Program ve Özet Kitabı s.151.
108. Cömert M. Aydoğdu İ. Kuku İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt MA. Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi (Tek Merkez). XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, Özetler Kitabı 83, Antalya, 2012.
109. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-59.
110. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28:367-373.
111. Collin BA, Leather HL, Wingard RJ, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-953.
112. Klastersky, J. Therapy of infections in cancer patients. 1995: 1-44. In: Klastersky, J., Schimpff, SC., Senn, HJ. (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Inc.
113. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:137-143.

114. Velasco, E., Byington, R., Martins, CS., Schirmer, M., Dias, LC., Goncalves, VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.
115. Demiraslan H, YıldızO, 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.
116. Butt, T., Afzal, RK., Ahmad, RN., et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
117. Rolston KVI, Tarrand JJ. *P. aeruginosa*-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999;29:463-4.
118. Viscoli C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998;102:879-88.
119. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europa: an ever changing scenario. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:50.
120. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995;79:1-30.
121. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
122. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril nötropeni simpozyumu program ve özet kitabı. 2001 Antalya. Özet no: O-13. Sayfa 65-8.
123. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *CID* 2007; 45: 1296–304.
124. Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., et al. A multicentre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(6): 455-64.
125. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 217-223.

126. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *IMAJ* 2007;9:424-429.
127. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3793-807
128. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):576-583.
129. Ozyilkan O, Yalçintaş U, Başkan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-9.
130. Akova M, Akan H, Korten V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
131. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
132. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
133. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-9.
134. 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.
135. 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.

136. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):38-43.
137. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974-90.
138. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
139. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo Combined With Pefloxacin. *JAMA* 1994;272:1183-9
140. Freyer G, Ligneau B, Trillet-Lenoir V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 3-9.
141. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1996; 87: 3143-3150.
142. Trillet-Lenoir V, Gren J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29:319-24
143. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2009.
144. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.