
Konuşma Metinleri

(Program sırasına göre düzenlenmiştir)

Gram Negatif Hastane İzolatlarında Yeni β -laktamlara Direnç ve GSBL Sıklığı- Çok Merkezli HİTİT Projesinin Sonuçları	3
<i>Dr. Deniz Gür</i>	
Sefoperazon-Sulbaktam'la Klinik Deneyimler	4
<i>Dr. Halit Özsüt</i>	
Current Approaches for Invasive Fungal Infections and the CLEAR® Experience	8
<i>Faouzi Saliba, MD</i>	
Genombilim ve İnfeksiyon Hastalıkları	10
<i>Dr. Meral Özgüç</i>	
Febril Nötropenik Hasta ve Beta Laktamaz Direnci.....	13
<i>Dr. Çiğdem Bal</i>	
Febril Nötropenin Empirik Tedavisinde Monoterapi Yeterli Kapsama Sağlar mı?.....	17
<i>Dr. Murat Akova</i>	
Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Bakteriyel Epidemiyoloji	19
<i>Dr. Lütfiye Mülazımoğlu</i>	
Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Antibakteriyel Tedavi	22
<i>Dr. Reşat Özaras</i>	
Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Viral İnfeksiyonlar	25
<i>Dr. Dilek Çolak</i>	
Fungal Infections in High Risk Haemato-Oncology Patients	28
<i>Dr. Axel Glasmacher</i>	
Febril Nötropenik Hastada Antifungal Seçimi	30
<i>Dr. Hamdi Akan</i>	
Uzamış Ateşi Olan Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım	32
<i>Dr. Halit Özsüt</i>	
Febril Nötropeni'de Gram Pozitif Bakterilerin Epidemiyolojisi	37
<i>Dr. Hürrem Bodur</i>	
Febril Nötropenik Hastalarda Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarının Tedavisi	40
<i>Dr. Recep Öztürk</i>	
Türkiye'de Pediatrik Febril Nötropenin Bilinmeyen Yönü: Bir kongre, bir sunum, bir derleme-sıradan işlerin sıradışı etkileri	45
<i>Dr. Faik Saralioğlu</i>	
Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi.....	47
<i>Dr. Tezer Kutluk</i>	
Pediyatrik Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedavi	50
<i>Dr. Nurdan Taçyıldız</i>	
Febril Nötropenik Çocuklarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar.....	55
<i>Dr. Adalet Meral</i>	
Challenges in the Management of Febrile Neutropenia	63
<i>Michael Ellis, MD</i>	
Management of Invasive Filamentous Fungal Infections	65
<i>Helen Sambatakou, MD</i>	

Hematolojik Malignitelere Yenilikler	67
<i>Dr. Burhan Ferhanoğlu</i>	
İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Erken Tanı ve Tedavi	82
<i>Dr. Esin Şenol</i>	
Erken Antifungal Tedavi	83
<i>Georg Maschmeyer, MD</i>	
Yoğun Bakım Ünitelerinde Mantar İnfeksiyonları	84
<i>Dr. Gökhan Aygün</i>	
Yoğun Bakım Ünitesinde Çoklu Dirençli Non-fermentatif Bakteriler	89
<i>Dr. Halis Akalın</i>	
Nötropenik Hastalarda İnfeksiyon Kontrolü	95
<i>Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan</i>	
Febril Nötropenik Hastalarda Destek Tedavisi	98
<i>Dr. M. Cem Ar</i>	
Febril Nötropenik Hastalarda Nozokomiyal Salgınlar ve Korunma	102
<i>Dr. Önder Ergönül</i>	
Febril Nötropeni Kılavuzları	106
<i>Dr. Hamdi Akan</i>	
Yeni Avrupa Febril Nötropeni Kılavuzu Neler Getiriyor?	114
<i>Dr. Murat Akova</i>	
Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-Yenilikler	117
<i>Dr. Esin Şenol</i>	
Organ Transplantasyonu ve İnfeksiyon İlişkisi	119
<i>Dr. Hande Arslan</i>	

Gram Negatif Hastane İzolatlarında Yeni β -laktamlara Direnç ve GSBL Sıklığı-Çok Merkezli HITİT Projesinin Sonuçları

Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

β -laktam antibiyotikler ciddi enfeksiyonların empirik tedavisinde seçilecek ilaçlar arasındadır, ancak hastane izolatlarında artan direnç, surveyans çalışmalarının yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu amaçla yürütülen HITİT çalışmasında, *E.coli* (457), *K.pneumoniae* (390), *P.aeruginosa* (194) ve *A.baumannii*'nin (155) hastane izolatlarında seftriakson, seftazidim, sefepim, imipenem, piperasilin/tazobaktam ve sefoperazon/sulbaktama karşı direnç oranları araştırılmış, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin kan izolatlarında genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) oranları ve çeşitleri belirlenmiştir. Altı merkezin katıldığı bu çalışmada 2004 yılında klinik olarak anlamlı örneklerden ardışık olarak toplanan hastane izolatı gram negatif bakteriler tanımlanmış, antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL'lerin belirlenmesi her merkezde E-test® (AB Biodisk, Solna, İsveç) ile yapılmıştır. Sonuçlar CLSI standartlarına göre yorumlanmış, GSBL'lerin tiplendirilmesi için PCR analizi kullanılmıştır.

Sonuçlar: Çoğunluğu kan (323), idrar (548) ve solunum yolu izolatı(152) toplam 1196 suş çalışmaya katılmıştır. *E.coli*'de izolatların %26'sının, *K.pneumoniae*'de ise %32,3'ünün GSBL ürettiği saptanmıştır. *E.coli*'de imipeneme dirençli suş bulunmazken sefalosporinlere %20-26 arasında, sefoperazon/sulbaktama %6 ve piperasilin/tazobaktama karşı %10.2 oranında direnç gözlenmiştir. *K.pneumoniae*'de ise imipeneme %1.3 direnç saptanmış, sefoperazon/sulbaktam ve piperasillin/tazobaktama sırasıyla %17.7 ve %22.3 direnç gözlenmiştir. *P.aeruginosa*'da izolatların %28.9'u imipeneme, %27.9'u sefoperazon/sulbaktama ve %22,7'si piperasilin/tazobaktama dirençli bulunmuş, *A.baumannii*'de izolatların %52,2'si imipeneme dirençli bulunurken en düşük düzeyde direnç sefoperazon/sulbaktama (41,3%) karşı saptanmıştır. Kan izolatı *E.coli*'lerin %31,7'si *K.pneumoniae*'ların %33,3'ünün GSBL ürettiği belirlenmiş, bunlar CTX-M (71,4%), TEM (49,4%) ve SHV (46,7%) türü β -laktamazlar olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada hastane izolatlarında β -laktam antibiyotiklere yüksek oranda in vitro direnç olduğu, direnç oranları ve direnç paternlerinin merkezlere göre değişiklik gösterdiği, imipenem ve sefoperazon/sulbaktamın in vitro olarak etkili antibiyotikler olduğu belirlenmiştir.

Sefoperazon-Sulbaktam'la Klinik Deneyimler

Halit Özsüt

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul*

1941 yılında penisilin'in klinik kullanıma girmesi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcı oldu, izleyen yıllarda enfeksiyon hastalıkları mortalite oralarında önemli düşüşler oldu. Daha sonraki yıllarda antibiyotiklerdeki gelişmeler devam etti, öncelikle yarısentetik penisilinler, 1960'lı yılların başında sefalosporinlerin ilk üyeleri klinik kullanıma girdi.

1960 ve 1970'li yıllarda antibiyotiklere direnç gelişimi oldukça yavaştı ve tedavide çok önemli bir sorun oluşturmuyordu. 1980'li yılların başından itibaren gerek antibiyotiklerin aşırı ve kötü kullanımı gerekse ağır enfeksiyonu olan özel konak sıklığındaki dramatik artış nedeniyle hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle bakterilerin antibiyotiklerle karşılaşma yoğunluğunun artışı direnç sorununu karşımıza getirmiştir. 1990'lı yılların ortalarından itibaren direnç sorunu önemli bir boyuta ulaşmıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan antibiyotikler beta-laktamlardır. Beta-laktamlara direnç gelişiminde en önemli mekanizma bakterilerin sentezlediği beta-laktamazların antibiyotiği inaktive etmesidir. Beta-laktamaz direncine karşı çözümlerin en önemlisi beta-laktamlara beta-laktamaz inhibitörlerinin eklenmesidir.

Sefoperazon sulbaktamla kombine edilerek klinik kullanıma sokulmuş, ülkemizde de 1992 yılında piyasaya verilmiş ve günümüze dek geniş klinik deneyim elde edilmiş etkili bir preparattır. Sulbaktam, sefoperazon'un etki spektrumunu plazmid aracılı beta-laktamaz oluşturan bakterileri de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Bu etki spektrumunun genişlemesinin en önemli sonuçlarından biri de sefoperazon-sulbaktam'ın güçlü bir anti-anaerop ajan haline gelmesidir. Sulbaktamla kombine edilmesi, sefoperazon'un MİK değerini duyarlı suşlarda 2.5-4, dirençli suşlarda 4-35 kat azaltmıştır. Yapılan çalışmalarda sulbaktam'ın bakterilerde kromozomal beta-laktamaz induksiyonuna neden olmadığı görülmüştür. Sefoperazon-sulbaktam son yıllarda sorun yaratmaya başlayan *Acinetobacter* spp'ye en etkili birkaç antibiyotikten biridir.

Sulbaktam'la kombinasyon sefoperazon'un farmakokinetik özelliklerinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Sefoperazon-sulbaktam sadece parenteral yolla kullanılır. Sefoperazon ve sulbaktam eşit miktarlarda, birer gram olarak kombine edilerek hazırlanmaktadır. Sefoperazon'un yarı ömrü 1.6-2.4 saat, sulbaktam'ınki ise 1.3 saattir. Doz aralığı 12 saattir. Sefoperazon-sulbaktam'ın doku penetrasyonu ve dağılımı

oldukça iyidir. Safra yolları ve kesesi, apendiks duvarı, over, periton, pelvik dokular, balgam ve bronş mukozasına terapötik düzeylerde geçerler. Sefoperazon'un büyük bir kısmı(%70), %25-29'u böbrek yoluyla atılır. Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalarda sefoperazon'un farmakokinetik özellikleri değişmez. GFR'si <30ml/dakika olan hastalarda sulbaktam dozunun azaltılması gerekir.

Sefoperazon-sulbaktam'ın geniş bir klinik kullanımı vardır. Klinik çalışmaların büyük bir kısmı Japonya'da yapılmıştır. Sefoperazon-sulbaktam klinikte nozokomiyal pnömoni, kolanjit-kolesistit vd intraabdominal infeksiyonlar, obstetrik-jinekolojik infeksiyonlar, komplike üriner sistem infeksiyonları, diyabetik ayak infeksiyonları, dekübitüs infeksiyonları ve febril nötropenik ataklarda kullanılmaktadır. Pediatrideki kullanımı indikasyonları erişkinlere benzer. Çoğul dirençli Acinetobacter spp infeksiyonlarında, duyarlılık saptanan vakalarda, çok iyi sonuçlar söz konusudur.

Nozokomiyal pnömonilerde klinik etkinliği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmada %83-93 klinik etkinlik bildirilmiştir.

Gerek Gram-negatif çomaklara gerekse anaerop bakterilere etkinliği ve safraya çok yüksek konsantrasyonlarda bulunması nedeniyle kolesistit-kolanjit vd intraabdominal infeksiyonlarda monoterapi olarak önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada %87 klinik etkinlik bildirilmiştir.

Obstetrik-jinekolojik infeksiyonlarda da etkinliği kanıtlanmıştır. Bir çalışmada %91 etkinlik bildirilmiştir. Overlere ve uterusu iyi penetrasyon önemli üstünlük sağlayabilmektedir. Bu tür infeksiyonlarda Chlamydia spp'ye etkili olmadığı akılda tutulmalıdır.

Duyarlı suşlarla gelişen komplike üriner sistem infeksiyonlarında klinik etkinlik söz konusudur.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında ve dekübitüs infeksiyonlarında kullanım alanı vardır.

Sefoperazon-sulbaktam febril nötropenik ataklarda kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. Bir çalışmada 545 atakta %76 yanıt alındığı bildirilmiştir. Daha sonra Japonya ve ülkemizde de yapılan çalışmalarda febril nötropenik ataktaki etkinliği doğrulanmıştır. Amikasin'le kombine edilerek veya uygun vakalarda monoterapi olarak da kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Akıncı E, Bodur H, Çolpan A, Balaban N, Erbay A. Hastane infeksiyonu etkeni olarak tespit edilen imipeneme dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılığın araştırılması. *Flora Derg* 2005;10:201-5.
2. Bodey G, Abi-Said D, Rolston K, Raad I, Whimbey E. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:625-34.
3. Bodey GP, Elting LS, Narro J, Koller C, O'Brien S, Estey E, Benjamin R. An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:141-52.
4. Borja J, Herreras A. Comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28:406-7.
5. Chandrasekar PH, Sluchak JA. In-vitro susceptibility of cefoperazone-susceptible and -resistant gram-negative rods to cefoperazone plus sulbactam, other beta-lactams, aminoglycosides and quinolone. *Infection* 1991; 19:49-53.
6. Chandrasekar PH, Sluchak JA, Kruse JA. Therapy with cefoperazone plus sulbactam against disseminated infection due to cefoperazone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in granulocytopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1927-30.
7. Clark RB, Bartelt MA, Chan EL, Dalton HP. Multicentre study on antibiotic susceptibilities of anaerobic bacteria to cefoperazone-sulbactam and other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:57-67.
8. Danziger LH, Piscitelli SC, Occhipinti DJ, Resnick DJ, Rodvold KA. Steady-state pharmacokinetics of cefoperazone and sulbactam in patients with acute appendicitis. *Ann Pharmacother* 1994; 28:703-7.
9. Fasching CE, Moody JA, Sinn LM, Tenquist J, Gerding DN, Peterson LR. Antibacterial activity of cefoperazone and cefoperazone plus sulbactam in a neutropenic site model. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:147-55.
10. Fetiye K, Karadenizli A, Okay E, Oz S, Budak F, Gundes S, Vahaboglu H. Comparison in a rat thigh abscess model of imipenem, meropenem and cefoperazone-sulbactam against *Acinetobacter baumannii* strains in terms of bactericidal efficacy and resistance selection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004 Jan 8; 3:2.
11. Fu W, Demei Z, Shi W, Fupin H, Yingyuan Z. The susceptibility of non-fermentative Gram-negative bacilli to cefoperazone and sulbactam compared with other antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:444-8.
12. Goldstein EJ, Citron DM. Comparative in-vitro activity of cefoperazone/sulbactam and 11 other agents against multidrug resistant *Bacteroides fragilis* group species. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:733-7.
13. Greenberg RN, Baker M, Meade DW, Chang Y, Danko LS. In-vitro antimicrobial studies with the combination of cefoperazone and sulbactam. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:912-3.
14. Greenberg RN, Cayavec P, Danko LS, Bowen K, Montazemi R, Kearney PA, Johnson SB, Strodel WE. Comparison of cefoperazone plus sulbactam with clindamycin plus gentamicin as treatment for intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:391-401.
15. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1586-92.

16. Jauregui LE, Appelbaum PC, Fabian TC, Hageage G, Strausbaugh L, Martin LF. A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicin and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:423-33.
17. Kimura K, Arakawa Y, Ohsuka S, Ito H, Suzuki K, Kurokawa H, Kato N, Ohta M. Molecular aspects of high-level resistance to sulbactam-cefoperazone in *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1988-94
18. Kumarasinghe G, Chow C, Chiu C, Cheong YM. In vitro activity of cefoperazone-sulbactam: Singapore experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27:734-7.
19. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:144-53.
20. Li JT, Lu Y, Hou J, Chen YF, Miao JZ, Jia YX, Hou J, Zhang XZ, Chen DK, Hu WZ, Li LJ, Liu DM, Wang Z, Wu J, Gu JM, Wang HL, Zhang YL, Sun L. Sulbactam/cefoperazone versus cefotaxime for the treatment of moderate-to-severe bacterial infections: results of a randomized, controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 1997; 24:498-505.
21. Muder RR, Agarwala S, Mirani A, Gayowski T, Venkataramanan R. Pharmacokinetics of cefoperazone and sulbactam in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:644-50.
22. Nomura S, Hanaki H, Nagayama A. Tazobactam-piperacillin compared with sulbactam-ampicillin, clavulanic acid-ticarcillin, sulbactam-cefoperazone, and piperacillin for activity against beta-lactamase-producing bacteria isolated from patients with complicated urinary tract infections. *J Chemother* 1997; 9:89-94.
23. Özsüt H. Sefoperazon-sulbaktam. *İlaç ve Tedavi Derg* 1994; 7(Suppl):S3-15.
24. Ozyilkan O, Yalcintas U, Baskan 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
25. Rho JP, Castle S, Smith K, Bawdon RE, Norman DC. Effect of impaired renal function on the pharmacokinetics of coadministered cefoperazone and sulbactam. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:701-9
26. Wang FD, Lin ML, Lee WS, Liu CY. In vitro activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2004; 23:590-5
27. Williams JD. Beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24:494-7.
28. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:576-83.

Current Approaches for Invasive Fungal Infections and the CLEAR® Experience

Faouzi Saliba

Liver Transplant Unit Hôpital Paul Brousse, France

The Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR®) was a database developed in the mid 1990s to address a number of unresolved issues with clinical trials of antifungal agents. The CLEAR® database provides data on the efficacy and renal safety for 3,514 patients treated with Abelcet® from 1996 to 2000, at more than 160 institutions in the USA and Canada. The database included a wide range of pathogens, sites of infection, underlying diseases and patient groups.

Eligible patients must have received at least 4 doses of Abelcet® for treatment of a proven or suspected fungal infection and were prospectively enrolled in the programme.

Data was collected using a standardised case report form and investigators were asked to classify the nature of the fungal infection, the reason for initiation of therapy with Abelcet® and the outcome of treatment.

Of the 3,514 patients enrolled, 2,469 cases (70%) had documented infections. The main fungal pathogens treated included *Candida*, *Aspergillus*, non-*Aspergillus* moulds (e.g. *Fusarium* species, Zygomycetes), endemic dimorphic fungi and *Cryptococcus*.

The efficacy and renal safety of Abelcet® were assessed in 979 patients with candidiasis. A favourable clinical response (cured or improved) was observed in more than 60% of patients with *Candida* species only, *C. albicans* or non-*albicans Candida* species. Higher doses of Abelcet® were not associated with more renal impairment than lower doses.

A total of 398 patients with invasive aspergillosis were treated with Abelcet®. The main underlying conditions were HSCT, hematological malignancies and solid organ transplant. Overall, 44% of patients had a favourable clinical response. Changes in serum creatinine (SCr) were not clinically significant in the majority of patients.

The CLEAR® data represents the largest published dataset of information on immunocompromised patients with documented zygomycosis (n=64) and fusariosis (n=28). Overall 52% of patients with zygomycosis were cured or improved with a me-

dian duration of treatment of only 16 days. Of those with fusariosis, 46% of patients cured or improved after a median of 20.5 days of treatment with Abelcet®.

There were 101 evaluable patients with cryptococcosis, of which 66% achieved a favourable clinical response.

All records from the CLEAR® database were reviewed to evaluate the renal safety of Abelcet®. Doubling of SCr at the end of therapy was only observed in 13% of patients. The end of therapy median change in predicted creatinine clearance was minus 3 mL/min and new dialysis was needed for only 3% of patients. These data provide strong evidence that Abelcet® may be used safely to treat patients who are at increased risk for renal impairment.

In summary, the CLEAR® database provides valuable data on a very large number of patients, with a wide range of underlying conditions and fungal pathogens. The analyses demonstrated the safety and efficacy of Abelcet® in the treatment of candidiasis, aspergillosis, infections by non-*Aspergillus* moulds and Cryptococcosis.

Genombilim ve Enfeksiyon Hastalıkları

Meral Özgüç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve TÜBİTAK DNA/Hücre Bankası, Ankara

Yüzyılımızın en temel özelliklerinden biri yaşambilimleri alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler ve buna paralel olarak biyoteknoloji alanındaki uygulamalar olmuştur. Özellikle moleküler biyoloji ve genetik bilimi insan sağlığı alanında hastalıkların tanısı ve hastalık mekanizmalarının hücre ve molekül seviyesinde araştırılması açısından en önemli araçları sunmuşlardır. DNA teknolojilerinin gelişmesi ve rekombinant DNA yöntemlerinin kullanılması çeşitli organizmalardan genlerin izole edilerek karakterize edilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu teknolojilerin getirdiği ivme ile 2003 yılında İnsan Genom Projesi tamamlanmış ve insan genetik şifresi çözülmüştür. Bu mega projeye paralel olarak çeşitli patojenlerin genetik şifrelerinin çözülmesi için projeler yürütülmüş ve bugün için insanda patojenik etkiye sahip 100'e yakın organizmanın genom dizisi tesbit edilmiştir. Bunun sonucu olarak enfeksiyon hastalıklarından korunma ve tanı için hızlı ve hassas yeni teknikler geliştirilmiş olmakla birlikte bu bilgilerden yola çıkarak yeni aşular ve ilaçların geliştirilmesi de mümkün olmaktadır. Patojenlerin tanısı için temel olan kültür, mikroskopik görüntüleme, ELİZA ile protein bileşen tayini, özgül antikor tayini ve titresi gibi yöntemlerin yerini patojenlerin nükleik asit dizilerinin analizi almaktadır. Bu amaçla kullanılan PCR (polymerase chain reaction) tekniği, klinik örneklerde patojenlerin tesbitini çok az miktarda DNA/RNA üzerindeki dizilerin in vitro amplifikasyonu sonucu yapabilmektedir. Ancak bu testin uygulanabilmesi için patojen genomunun dizisinin çözülmüş olması gerekmektedir. Her organizmanın genomu özgül bir nükleik asit içerdiği için bu diziyeye özgül bir primer dizisi kullanarak patojeni tanımlamak mümkün olmaktadır. Ayrıca PCR teknolojisi kullanarak patojen genomlarında oluşan mutasyonları tanımlamak ve antibiyotik direnci geliştiren organizmaları takip etmek olanağı doğmaktadır.

Günümüzde DNA teknolojileri yüksek ölçekli seviyede kullanılmakta, otomasyon ve biyobilişim (bioinformatics) sayesinde tek tek genler değil tüm genom analizleri yürütülmektedir. Genombilim (genomics) olarak tanımlanan bu yeni yaklaşım kendi içinde yapısal genombilim (structural genomics), işlevsel genombilim (functional genomics), karşılaştırmalı genombilim (comparative genomics) gibi alanlara bölünmektedir. Yapısal genombilim, yeni genlerin haritalanması, genlerin izolasyonu, genom dizi analizleri gibi teknikleri kapsar. İşlevsel genombilim, genlerin işlevlerini ve fenotipi nasıl etkilediklerini inceler. Bu alandaki en büyük ilerleme bir anda binlerce genin ekspresyonunu inceleyebilen array sistemlerinin (DNA chip) geliştirilmesi ol-

muştur. Karşılaştırmalı genomik bilim, farklı türlerin genomlarını inceleyerek genom organizasyonlarının evrimini araştırır. Model organizmaları inceleyerek insan genomu hakkında ve insanda oluşan hastalıklar hakkında bilgi edinmek olanağı doğar. İnsan genomunda bulunan yaklaşık 1300 protein ailesinden sadece 95 tanesi omurgalılara özgüdür. Temel metabolik işlevler, DNA, RNA sentezi gibi mekanizmaların tek hücreli maya ve bakteri hücrelerinde korunduğunu görmekteyiz. Bugün hücrelerin/organizmaların sadece genomlarını değil sentezlenen tüm proteinlerini de (proteom) proteomik teknikleri ile incelemek, protein-protein ilişkilerini ortaya çıkararak hücrelerin sağlıkta veya patolojik durumda işlevlerini aydınlatmak mümkün olmaktadır. DNA array sistemleri gibi protein array sistemleri de geliştirilmektedir.

Biyomedikal araştırmalar açısından tüm bu teknolojik gelişmeler ümit verici olmakla birlikte, bu teknolojilerin sağlık hizmetleri alanında kullanılması halen hem çok pahalı olmakta hem de teknoloji transferi açısından tüm ülkeler; özellikle gelişmekte olan ülkeler için aynı yaygın etki gerçekleşmemektedir.

Dünyada araştırma bütçelerinin %90'ının dünya nüfusunun %10'unun sağlık problemlerine harcadığı bilinen bir gerçektir (10/90 gap).

Ancak dünyada yaygın görülen kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet, nörodegeneratif hastalıklar önemli bir yer tutmakla birlikte tüberküloz, sıtma, HIV/AIDS, Hepatit B gibi enfeksiyon hastalıkları halen gelişmekte olan ülkeler için ve yayılma tehlikesi nedeniyle tüm ülkeler için çözülmesi gereken bir sorun olarak önemini korumaktadır.

Bu hastalıkların daha etkin metodlar ile teşhis edilerek kontrol altına alınabilmesi için genomik bilim yaklaşımları gelişmekte olan ülkeler için bir fırsat teşkil etmektedir. Yapılan bir öngörü çalışmasında, gelişmekte olan ülkelere insan sağlığının iyileştirilmesi açısından en önde gelen on biyoteknolojik hedef seçilmiştir. Bu çalışmaya göre, birinci sırada enfeksiyon hastalıkları için tanı yöntemleri geliştirmek, ikinci sırada enfeksiyon hastalıkları için rekombinant aşı üretimi, beşinci sırada patojen genom dizilerinin tesbiti aracılığı ile antimikrobiyal ajanların sentezlenmesi, yedinci sırada patojen-konakçı ilişkilerini incelemek ve ilaç hedefleri bulmak için biyobilişim tekniklerinin kullanımı gelmektedir. Enfeksiyon hastalıkları alanındaki araştırmalara Avrupa Komisyonu da ağırlık vermektedir. 2002-2006 yılları arasında yürütülmekte olan Altıncı Çerçeve Programı'nın Yaşam Bilimleri alanında toplam bütçenin (2514 milyon Euro) 400 milyon Euro' luk kısmı HIV/AIDS, sıtma ve tüberküloz için ayrılmıştır. Bu hastalıklar için temel vurgu genomik bilim aracılığı ile yeni ilaç ve aşı geliştirilmesi ve ilaca direnç mekanizmalarının araştırılması olmuştur. Bunun yanı sıra, 2003 yılında Afrika ve gelişmekte olan ülkeler işbirliği ile yeni ilaçların geliştirilmesi için klinik de-

nemelere destek vermek amacı ile bir girişim desteklenmiştir (EDCTP-European and Developing Countries Clinical Trials Partnership).

Ülkemiz için de enfeksiyon hastalıklarının önemi göz önünde tutularak, ulusal projeler üretmek, çalışma grupları kurmak ve özellikle AB çerçeve programlarından yararlanabilmek için hedeflerimizi koymak, bu konudaki rekabet gücümüzü artıracaktır.

Kaynaklar

1. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi>
3. Reisch U. Application of molecular biology-based methods to the diagnosis of infectious diseases. *Frontiers in Bioscience* 1, e72-77, 1996.
4. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis*, 4(6):337-48, 2004.
5. <http://www.niaid.nih.gov/dmid/genomes/>
6. Cummings CA, Relman DA. Using DNA microarrays to study host-microbe interactions. *Emerging Infectious Diseases*, 6 (5): 513-525, 2000.
7. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409: 860-921, 2001.
8. World Health Organization, Advisory Committee on Health Research. Summary of Genomics and World Health report, 2002.
9. Daar AS, Thorsteinsdottir H, Martin DK, Smith AC, Nast S, Singer PA. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nature Genetics*, 32: 229-232, 2002.
10. http://europa.eu.int/comm/research/health/poverty-diseases/index_en.html

Febril Nötropenik Hasta ve Beta Laktamaz Direnci

Çiğdem Bal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Nötropenik hastada infeksiyon, önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Gram pozitif bakterilere daha sık rastlanmakla birlikte, Gram negatif bakteriler de çok çeşitli direnç türleriyle antibiyotik tedavi süreçlerini zora sokmaktadır. İster kombinasyon tedavisi, ister monoterapi uygulanacak olsun, hangi direnç problemleriyle karşılaşılabilceğinin bilinmesi süreci rahatlatmaya hizmet edecektir.

Gram negatif çomakların hepsi kromozomal ve düşük yoğunlukta beta laktamaz üretirler. Bu nedenle infeksiyon etkeninde beta laktamaz varlığı değil, beta laktamazın hangi özellikte olduğu ve hangi etki spektrumunu sergilediği önemli olmalıdır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL), indüklenebilir beta laktamaz (İBL) ve metalo beta laktamaz (MBL) grupları farklı tedavi yaklaşımları gerektirir. Dünyada ve Türkiye’de yaygınlık açısından en dikkate değer grup GSBLdir. GSBL pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde penisilinlerin; I, II, III, IV.kuşak sefalosporinlerin ve aztreonamın yeri olmadığı; güvenilir tedavi için karbapenem, sefamisin veya beta laktamaz inhibitörüyle kombine bir beta laktam antibiyotik seçimi yapılabileceği bilinir. Bu kuralın göz ardı edildiği durumlarda tedavi başarısızlığının %75’lere çıktığı da bilinmektedir. GSBL türlerinden, OXA alt grubu dışındakiler beta laktamaz inhibitörleriyle inaktive olurlar.

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

MYSTIC 1997-2003 verilerine göre GSBL oranları Doğu Avrupa ve Güney Amerika’da *K.pneumoniae* için %50’nin üzerinde ve *E.coli* için %18-30 şeklinde seyrederken, ABD ve Kuzey Avrupa’da *K.pneumoniae* için %12-17, *E.coli* için %6-8’dir. Türkiye’de hastane infeksiyonu etkeni *E.coli* ve *Klebsiella*’larda GSBL pozitiflik oranı sırasıyla %30 ve %50 dolayındadır fakat bu oran bazı hastane yoğun bakım ünitelerinde çok daha yukarılara çıkmaktadır. GSBL alt gruplarından TEM- serisinden enzimlere en sık *E.coli*’de, SHV- serisine ise *K.pneumoniae*’de rastlanır.

CTX-M serisinden olan enzimlere ilişkin son yıllarda hem dünyadan hem de Türkiye’den, başta *E.coli* olmak üzere çoğu enterik Gram negatif çomak için bildirim sayısı büyük bir hızla artmaktadır. CTX-M genelde dar spektrumlu sefalosporinleri etkiler. Sefalotin, sefuroksim ve sefotaksime, diğer sefalosporinlerden daha yüksek düzeyde direnç kodlar. CTX-M tipi enzimlerin sayısı bugün için 40 kadardır ve Türkiye’de

CTX-M-2, -3 ve -15'in bulunduğu bildirilmiştir. Gülay ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada CTX-M tipi beta laktamaz sıklığı merkeze göre değişmek üzere %50-100 bulunmuş, *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter* spp izolatlarında sırasıyla %76.5, %82.6 ve %50 olarak saptanmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, GSBL pozitif suşlarda CTX-M oranı *E.coli*'de %87, *K.pneumoniae*'de %50 bulunmuştur. Ampirik tedavilerde bu enziminin Türkiye'deki yaygınlığı göz önünde tutulmalıdır. CTX-M pozitif bakteri infeksiyonlarında diğer beta laktamaz inhibitörlerine göre tazobaktam kombinasyonlarının daha başarılı sonuç verdiği bildirilmektedir.

PER-1 enzimi dünyada ender olmakla birlikte, Türkiye'deki *Pseudomonas* ve *Acinetobacter*'lerde sık görülmektedir; *Acinetobacter baumannii*'de genel olarak %46'ya, seftazidime dirençli olanlar içinde ise %60'a varan oranlarda PER-1 bulunduğu bildirilmiştir; özellikle seftazidim olmak üzere III.kuşak sefalosporin direnci kodlar.

OXA-serisi enzimler geniş bir gruptur ve içinde GSBL özelliğinde olan ve olmayan, hatta karbapenemaz özelliğinde olan enzimler vardır. OXA-tipindeki GSBL'lerin çok büyük bir bölümü Türkiye ve Fransadan, *pseudomonas*'larda bildirilmiştir, seftazidim başta olmak üzere III. ve IV.kuşak sefalosporinleri inaktive ederler. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1999-2000 yıllarına ait yoğun bakım izolatu *pseudomonas*'larda saptanan yüksek seftazidim direncinin nedeni araştırılırken, seftazidime dirençli suşlar içinde GSBL özellikli OXA pozitifliği %55, PER-1 pozitifliği %86, her ikisinin birlikte pozitifliği %41 olarak bulunmuştur. Türkiye'deki yeni bir durum, OXA-tipi enzimlerin *Enterobacteriaceae* içinde de görülmeye başlanmasıdır. Şu an sayısı az da olsa, *Klebsiella* suşlarında saptanmaya başlanan OXA-48 hem bu açıdan, hem de plazmidik karbapenemaz özelliği taşıması açısından önemlidir.

İndüklenebilir Beta Laktamaz

Enterobacter, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* başta olmak üzere bir grup Gram negatif çomak AmpC tipinde kromozomal bir beta laktamazı düşük düzeylerde üretir. Tedavi sırasında olduğu gibi, beta laktam antibiyotikle karşılaşmada enzim üretimi indüklenir ve yüksek düzeye çıkabilir. Bu durumda karbapenem dışındaki tüm beta laktamlara karşı direnç gelişebileceği için, beta laktam tedavisi sürerken bu grup bakteri infeksiyonları için tekrarlanan kültür-antibiyoqramlarla 4-5 günde bir antibiyotik etkisinin kontrolü gerekir. Karbapenemler ve antibiyoqramda duyarlı bulunmak koşuluyla IV.kuşak sefalosporinler güvenli biçimde kullanılabilir. *Enterobacter* spp dünyada ve Türkiye'de en sık hastane ve yoğun bakım infeksiyonu etkenleri arasındadır. *Enterobacter* infeksiyonlarında %20-25 oranında bakteriyemi geliştiği bilinir. Bunun nedeni belki de, tedavi sırasında duyarlılık kontrolü yapılmadığı için, etkisizleştiği farkına varılmadan sürdürülen beta laktam uygulamaları olabilir.

Metalo Beta Laktamaz

Metalo beta laktamazlar genel olarak *pseudomonas*'larda bulunur. Imipenem ve/veya meropenemi hidrolizleyen IMP- ve VIM-serisinden enzimler, SPM, GIM ve SIM enzimleri bu gruptadır. Bu enzimler aztreonam dışındaki tüm beta laktamlara direnç kodlar. MBL'lerle ilgili Türkiye'de bugüne kadar bir çok çalışma yapılmıştır fakat yalnız bir *K.pneumoniae*, bir *Enterobacter* ve bir *P.aeruginosa* suşunda VIM-5 ile bir *K.pneumoniae* suşunda IMP-1 varlığı kesinleşmiştir.

Kaynaklar

1. Aktas Z, Poirel L, Salcioglu M, Ozcan PE, Midilli K, Bal C, Ang O, Nordmann P. PER-1- and OXA-10-like beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients in Istanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:193.
2. Bahar G, Mazzariol A, Koncan R, Mert A, Fontana R, Rossolini GM, Cornaglia G. Detection of VIM-5 metallo- β -lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 282.
3. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1.
4. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1362.
5. Gacar GG, Midilli K, Kolaylı F, Ergen K, Gundes S, Hosoglu S, Karadenizli A, Vahaboglu H. Genetic and enzymatic properties of metallo-beta-lactamase VIM-5 from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4400.
6. Gülay Z, Terek G, Eraç B, Bal Ç, Gür D, Köksal İ, Özakin C, Özinel MA, Sümerkan B. High prevalence of CTX-M type extended spectrum beta lactamases in members of *Enterobacteriaceae* in Turkey. Poster No:752. 14th ECCMID Prag, Çek Cumhuriyeti, 2004.
7. Gülay, Thomson, Yuluğ, Amyes. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase production among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a University Hospital in Turkey. *J Chemother* 2000; 12: 145.
8. Karas JA, Pillay DG, Muckhart D, Sturm AW. Treatment failure due to extended-spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 203.
9. Livermore DM, Hawkey PM. CTX-M: changing the face of ESBLs in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 451.
10. Ma L, Ishii Y, Ishiguro M, Matsuzawa H, Yamaguchi K. Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1181.
11. Midilli K, Aygün G, Kuşkuçu M, Yaşar H, Ergin S, Altaş K. Bir *Klebsiella pneumoniae* kökeninde saptanan yeni bir metalo beta laktamaz varyantı: VIM-5. XI. KLİMİK Kongresi, Poster No: S-21, İstanbul, 2003.
12. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206.

13. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31.
14. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 15.
15. Sabaté M, Tarragó R, Navarro F, et al. Cloning and sequence of the gene encoding a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1970.
16. Tzouveleki LS, Tzelepi E, Tassios PT, Legakis NJ. CTX-M-type β -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 137.
17. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık İ, Aydın K, Otkun M. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2265.

Febril Nötropenin Empirik Tedavisinde Monoterapi Yeterli Kapsama Sağlar mı?

Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

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

Yukarıda sayılan veriler yakın zamanda yayınlanan (Alman ve Japon Febril Nötropeni Kılavuzları) ve yayınlanmak için hazırlık yapılan (Avrupa kılavuzu) Febril Nötropeni Kılavuzlarında beta-laktam antibiyotik monoterapisinin standart yaklaşım olarak kabulüne neden olmuştur. Avrupa kılavuzunda aminoglikozid kullanımı için tek indikasyon hastanın septik şokta olması olarak belirlenmiştir. Başlangıçta verilen monoterapi ile ateşi düşmeyen hastalarda empirik olarak da aminoglikozid ilavesine gerek olmadığı konusunda görüş birliği vardır. Benzer şekilde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların, akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde ve tedavi sırasında direnç gelişimini engellemek gerekçesiyle aminoglikozid kullanımına gerek olmadığı Avrupa kılavuzunun önerileri arasında yer almaktadır.

Ancak monoterapi için seçilecek antibiyotığın yerel bakteriyel epidemiyoloji verileri dikkate alınarak seçilmesi gereklidir. Son yıllarda giderek artan oranda geniş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *E. coli* ve *klebsiella* suşları ve bu artıştan sorumlu olarak seftazidimin önmeli bir yer tuttuğunun belirlenmesi, bu tip mikroorganizmaların sorun olduğu merkezlerde seftazidim kullanımının kısıtlanmasına neden olmuştur.

Ocak 2006'da yayınlanan bir metaanalizde febril nötropenik hastalarda sefepim kullanımı ile mortalite artışı arasında nedeni bilinmeyen bir ilişki olduğunu göstermiş ve bu konuda dikkatli olunması gerektiği konusunda uyarılara yol açmıştır. Bu ve benzeri örnekler, febril nötropenik hastalarda empirik antibakteriyel tedavide monoterapi seçeneğinin kullanılması halinde ilaç seçiminde lokal direnç faktörlerinin yanısıra hasta özelliklerinin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003; 82 Suppl 2:S105-17.
3. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*2003; 326(7399):1111.
4. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:176-89.
5. Picazo JJ; Association for Health Research and Development (ACINDES). Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Dec; 26 Suppl 2:S120-2.
6. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer.* 2005; 103(6):1103-13.
7. Tamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26 Suppl 2:S123-7.
8. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:212-6.
9. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol.* 2005; 27:374-8.

Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Bakteriyel Epidemiyoloji

Lütfiye Mülazımoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bakteriyel infeksiyonlar halen kemoterapiye bağlı nötropenilerde en sık görülen komplikasyonlar olma özelliğini sürdürmektedir. Altta yatan hastalığa bağlı immun yanıt defektleri; mekanik bariyerlerin mukozit gelişimi dolayısı ile kesintiye uğraması; B ve T hücre prekürsörlerindeki hücre reseptörlerine karşı yönlenmiş monoklonal antikör tedavileri nötropeniye ilaveten infeksiyon olasılığını artıran nedenler arasındadır. Son çalışmalarla serumda mannoz bağlayan lektin –MBL-gibi bazı genetik eksikliklerin de febril nötropeni süresini uzattığı yönünde veriler elde edilmiştir.

Nötropenik hastada bakteriyel infeksiyonların epidemiyolojik paterni periyodik olarak değişikliğe uğramakta ve aşağıdaki faktörlerden etkilenmektedir:

- 1- Nötropenin ağırlık derecesi ve süresi
- 2- Antineoplastik tedavinin türü ve yoğunluğu
- 3- Konak faktörü
- 4- Kemoproflaksi ve/veya empirik tedavinin seleksiyon baskısı
- 5- Santral venöz kateter ve diğer medikal araçların kullanımı
- 6- Çevresel ve coğrafi koşullar
- 7- Hastanede yatış süresi

Her ne kadar febril nötropenide mortalite son yıllarda %21 den %7 ye düşmüş ise de epidemiyolojik değişiklikleri saptamak empirik tedaviyi belirleyeceğinden son derece önemlidir. Bu da ancak yakın takip ve surveyans ile mümkün olmaktadır ve merkezler arasında dahi farklılıklar göstermektedir.

Yukarıdaki faktörler arasında en belirleyici olanların başında kullanılan profllaktik ajanların etki spektrumu ve seleksiyon baskısı gelmektedir. Proflaksi almayan hastalarda Gram negatif mikroorganizmalar eskiden olduğu üzere ağırlığını korurken proflaksi alan hastalarda Gram pozitif mikroorganizmalar ön plana çıkmaktadır.

Febril nötropenide sık saptanan mikroorganizmalar

Gram pozitif:	Gram negatif:
Koagulaz-negatif staphylococci	Escherichia coli
Staphylococcus aureus	P. aeruginosa
Enterococcus spp.	Klebsiella spp.
Viridans Group Streptococci	S. maltophilia
Bacillus spp.	Enterobacter spp.
Corynebacterium spp.	Citrobacter spp.
Beta-hemolitik streptococci	Acinetobacter spp.
Streptococcus pneumoniae	Pseudomonas spp.

EORTC-IATG çalışmalarında 1973-1985 yılları arasında Gram negatif mikroorganizmalar ağırlıkta iken 1986-2000 yıllarında Gram pozitif mikroorganizmalarda artış saptanmıştır. Ancak bu grubun son çalışmasında tekrar Gram negatif mikroorganizmalar lehine bir artış saptanmıştır. Benzer biçimde pediatrik solid organ tümörleri grubunda ve kemik iliği transplant hastalarındaki geç başlangıçlı bakteremilerde de Gram negatif mikroorganizmalar ön plana çıkmıştır. Ancak sadece *Pseudomonas aeruginosa* sıklığında dahi merkezler arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında lokal surveyans çalışmalarının önemi ortaya çıkmaktadır.

Solid tümörlü ve hematolojik malignensili hastalarda yapılan güncel bir dokümantasyonda 631 episodda Gram pozitif mikroorganizma oranı yaklaşık %45; Gram negatif %28; polimikrobiyal infeksiyon oranı ise solid tümörlerde daha fazla olmak üzere yaklaşık %23-%31 arasında bulunmuştur.

Gram pozitif mikroorganizmalardaki artışın bir diğer açıklaması kanser tedavilerinin daha agresif olması dolayısı ile daha çok mukozal hasarına yol açması ve intravenöz kalıcı kateterlerin kullanım sıklığının artması şeklindedir.

Febril nötropenide izole edilen mikroorganizmaların türü kadar antibiyotik duyarlılıkları da empirik tedaviyi belirleyici olmaktadır. Son yıllarda streptokoklarda artan penisilin direnci; stafilokoklarda metisilin direnci; enterokoklarda vankomisin direnci ve birçok diğer Gram pozitif mikroorganizmada vankomisin toleransı tedavi yaklaşımlarında sıkıntı yaratmaktadır. Benzer şekilde Gram negatif mikroorganizmalarda ESBL üretiminin artması; florokinolon direnci; çoğul dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter* türleri tedavi güçlüklerine neden olmaktadır.

Sonuç olarak febril nütropenide uygun empirik tedavi sağkalımı artırdığından bakteri epidemiyolojisindeki dinamik değişim yakından takibi zorunlu kılmakta ve bu konudaki çalışmaların devamlılığını gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:201–5.
2. Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1; 40 Suppl 4:S239.
3. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, Leibovitz E. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun; 25(6):469-73.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730–51.
5. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannosebinding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:614–8.
6. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1; 40 Suppl 4:S246-52.
7. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1; 40 Suppl 4:S240-5. Review
8. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1144–5.

Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Antibakteriyel Tedavi

Reşat Özaras

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Febril nötropenide antibiyoterapi uygulaması, yeni klinik, epidemiyolojik ve mikrobiyolojik veriler ışığında değişen dinamik bir süreçtir. Randomize çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri daha akılcı uygulamalara kaynak oluşturmaktadır.

Febril nötropenik hastalarda ölümlerin en önemli nedeni enfeksiyon hastalıklarıdır. Başlangıçta %75'lere varan bu mortalite, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanılmaya başlanmasından sonra belirgin olarak azalmıştır. 2002 yılında düzenlenen rehber, antibakteriyel tedavinin şu şekilde düzenlenmesini önermektedir (1): Düşük riskli hastalarda oral yolla siprofloksasin + amoksisilin-klavulanat verilebilir. Yüksek riskli hastalarda, şu antibiyotiklerle monoterapi uygulanabilir: sefepim, seftazidim, imipenem yada meropenem. Bu hastalarda vankomisin kullanımı bazı endikasyonlara sınırlandırılmıştır. Ayrıca bu hastalarda bir aminoglikozid, şu antibiyotiklerle kombine edilebilir: Antipsödomonal penisilin (tikarsilin-klavulanat yada piperasilin-tazobaktam), sefalosporin (sefepim yada seftazidim), yada karbapenem. Bu rehberde afebril nötropenik hastalarda *Pneumocystis jiroveci* pnömonitisi için ko-trimoksazol verilmesi dışında bir profilaksi yaklaşımı rutinde önerilmemektedir.

Bu rehberin yayınlanmasından sonra özellikle de son bir yıl içinde konuyla ilgili önemli çalışma ve derlemeler yayınlanmıştır.

Antibiyotik Tedavisi: Monoterapi mi, kombinasyon mu?

Bu soruya cevap aramak amacıyla mevcut literatürü gözden geçiren bir derlemede 46 çalışma ve 7642 olgu değerlendirildi (2). Tüm nedenlere bağlı mortalitede farklılık saptanmadı. Farklı beta-laktamların kullanıldığı karşılaştırma çalışmalarında monoterapi lehine bir tedavi başarısı gözlemlendi. Bakteriyel ve fungal süperenfeksiyonlar, her iki grupta benzer oranlarda görüldü. Yan etkiler, kombinasyon tedavisi alan grupta daha fazla idi (rölatif risk, 0,83). Sonuç olarak, monoterapi benzer sürvi, ondan daha iyi tedavi başarısı, benzer ikincil enfeksiyonlar ve belirgin derecede daha az yanetki sağlandı. Bu sonuca dayanarak monoterapinin, febril nötropenik hastalar için standard yaklaşım olması gerektiği savunuldu.

Kombinasyonu Hangi Antibiyotiklerle Yapmalı?

Bir beta-laktama bir aminoglikozit eklenmesi genel olarak kabul gören bir yaklaşımdır. Ancak pek çok çalışmada florokinolonlar, monoterapi olarak yada başka bir antibiyotikle kombine olarak kullanılmışlardır. Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinin yapıldığı bir derlemede, değerlendirmeye uygun 8 çalışma bu açıdan irdelendi (3). Değerlendirme sonucunda siprofloksasin/beta-laktam kombinasyonu verilenlerde, tüm nedenlere bağlı mortalite, klinik iyileşme, tedavi başarısı ve toksisite açılarından aminoglikozit/beta-laktam kombinasyonu ile elde edilen yanıtlardan daha iyi yada benzer sonuçlar sağlandığı görüldü. Ancak kinolon direncinin yüksek olduğu ülkemizde bu verilerin klinik pratikte uygulanması benzer sonuçları vermeyebilir.

Ampirik Monoterapi: Hangisi Daha “İyi”?

Mevcut rehberlerde önerilen seftazidim, imipenem ve meropenem; ayrıca önerilmekle birlikte yeterince veri olmadığı vurgusu yapılan piperasilin-tazobaktam, bir sistemik derleme ve metaanalizde detaylı olarak değerlendirilmiş ve değişik yönleri açısından karşılaştırıldı (4). Bu ilaçların kullanıldığı ve değerlendirmeye uygun 33 çalışma sonucunda, sefepim uygulananlarda, diğer beta-laktamlara kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir artış gözlemlendi (rölatif risk 1,44). Karbapenem uygulananlarda tedavi modifikasyonuna daha az ihtiyaç duyulduğu, ancak psödomembranöz kolit başta olmak üzere daha fazla yan etki oluştuğu görüldü.

Glikopeptidleri Ampirik Tedavide Kullanmamak Güvenli mi?

Febril nötropenide önerilen tedavi seçenekleri, bazı gram pozitif etkenler için yeterli değildir. Ancak tanımlanan bazı özel endikasyonlar dışında, glikopeptid yada diğer gram pozitif etkili antibiyotik eklememek güvenli sayılmaktadır. Bu uygulamaların güvenliğini araştıran bir diğer metaanalizde, 13 çalışma ve toplam 2392 hasta irdelenmiştir (5). Glikopeptidleri başlangıçta verilmesinin yada başlangıç tedavisi ile ateşin devam etmesi üzerine eklenmesinin mortaliteye katkısının olmadığı, buna karşılık yan etkilerin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Antibiyotik Profilaksisi: Ne getirdi, ne götürecektir?

Kanımca son bir yılda nötropenik hastalarda antibakteriyel yaklaşımla ilgili en önemli gelişme, antibiyotik profilaksisinin gündeme gelmesidir. Yıllardır değişik merkezlerde yapılagelen 95 çalışmanın metaanalizinde antibiyotik profilaksisinin mortaliteyi anlamlı derecede (rölatif risk 0,67) azalttığı görüldü (6). Florokinolon profilaksisinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, enfeksiyonlara bağlı mortaliteyi, ateş ataklarını, mikrobiyolojik yada klinik olarak dokümente enfeksiyonları azalttığı gözlemlendi. Ancak dirençli bakterilerle kolonizasyon ve yan etki riskleri artmaktaydı. Bu metaanalizi takiben iki büyük, randomize, çift kör plasebo kontrollü levofloksasin profilaksisi yayın-

landı (7,8). Bu çalışmalar, profilaktik antibiyotik uygulamasının febril atakları anlamlı derecede azalttığını, ancak sürvi avantajı sağlamadığını gösterdi. Ayrıca antibiyotik direncinde önemli bir artış gözlemlendi. Profilaksi uygulamaları yaygınlaştıkça, bu sorunun daha büyük ölçeklere varma riski mevcuttur.

Sonuç olarak, randomize kontrollü çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri, febril nötropenik hastalarda daha akılcı antibiyotik kullanımına ışık tutmaktadır. Kombinasyon tedavisi, monoterapiden daha iyi sonuçlar vermemektedir. Sefepim kullanımı, diğer beta-laktamlara göre dezavantajlı görünmektedir. Profilaksi, ateş ataklarını azaltmaktadır. Ancak yan etki ve direnç sorunları gözönüne alınmalı, standard bir yaklaşım olarak ele alınmamalı, olgu bazında karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Hughes, WT, Armstrong, D, Bodey, GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730.
2. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003038.
3. Bliziotis, I, Michalopoulos, A, Kasiakou, S, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1146.
4. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 1-14. (advance access)
5. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436-44.
6. Gafter-Gvili, A, Fraser, A, Paul, M, Leibovici, L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979.
7. Bucaneve, G, Micozzi, A, Menichetti, F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977.
8. Cullen, M, Steven, N, Billingham, L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988.

Son Bir Yılda Febril Nötropenide Neler Oldu? Viral İnfeksiyonlar

Dilek Çolak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Antalya

Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlar önemli hastalık ve ölüm nedenlerinden- dir ve konağın hücrel immün fonksiyonlarındaki yetersizlik özellikle viral infeksiyon- lara zemin hazırlamaktadır. Bu grup hastalardaki infeksiyonların çoğundan; cytomega- lavirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), epstein-barr virus (EBV), solunum yolu virusları (parainfluenza viruslar, influenza viruslar, respira- tory syncytial virus (RSV), adenoviruslar) ile birlikte human herpes virus-6 (HHV-6), human metapneumovirus (hMPV) ve polyomavirus BK sorumludurlar.

CMV ile ilgili olarak son zamanlarda; gerek kök hücre/kemik iliği ve gerekse so- lid organ transplant alıcılarında transplantasyondan üç ay sonra görülen ve geç CMV hastalığı olarak tanımlanan klinik durum tartışılmaya başlanmıştır. Transplantasyon sonrası yapılan antiviral profilaksi, preemptif tedavi yaklaşımlarının geç CMV has- talığı gelişimine etkisi araştırılmaktadır. Ayrıca CMV spesifik hücrel immünitenin saptanmasına ilişkin yöntemler üzerinde çalışmalar artmaktadır.

HHV-6 kök hücre transplant alıcılarında transplantasyon sonrası dönemde trombo- sit engraftmanı gecikmesi ve ensefalit ile ilişkili bulunmaktadır.

Böbrek transplant alıcılarında polyomavirus BK nefropatisi iyi bilinmektedir. BK viru- sun kök hücre transplant alıcılarında hemorajik sistit etkeni olarak bildirildiği çalışmalar artmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden birinin moleküler testlerle vireminin tayin edilebilmesi ve buna bağlı tanı algoritmalarının geliştirilmesi olduğu belirtilmektedir.

Solunum yolu virusları kök hücre transplant alıcılarında alt solunum yolu infek- siyonu oluşturmaya daha fazla meyillidirler. Üst solunum yolu infeksiyonlarından pnömoni gibi alt solunum yolu infeksiyonlarına geçişin ve risk faktörlerinin araştı- rıldığı prospektif çalışmaların sonuçları bildirilmeye başlanmıştır ve bu çalışmalarda hMPV'un önemi vurgulanmaktadır. Adenovirus infeksiyonları için; moleküler test- lerle prospektif olarak vireminin takip edilmesi önerilmekte ve yüksek viremi düzeyle- rinin fatal seyirli yaygın adenovirus infeksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Transplant alıcılarında uzun dönemde rastlanan bir diğer önemli problem trans- plant öncesi dönemde bazı etkenlere karşı saptanan infeksiyon immünitesinin trans-

plantasyon sonrasındaki dönemde azalması ve buna bağlı enfeksiyonların görülmesidir. Hepatit A virusuna karşı kazanılmış immüitenin transplantasyon sonrası kaybedildiğine dair yayınlardan sonra, hepatit B virusu (HBV), kızamık virusu ve VZV için de benzer sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır.

Bir kısımdan yukarıda da bahsedilen çok sayıda virusun prospektif olarak özellikle de moleküler testlerle takibinin gerekmesi çok sayıda testin yapılmasını gerektirmektedir. Gerçek zamanlı PCR yöntemi bu konuda büyük kolaylık sağlamış ve çok sayıda virus neredeyse tek bir testle saptanabilir duruma gelinmiştir, hatta kantitatif sonuç alınabilmektedir. Bununla birlikte laboratuvarlar arası sonuçların karşılaştırılabilmesi için kalite kontrol ve standardizasyon çalışmalarına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Claas ECJ, Schilham MW, de Brouwer CS, et al. Internally controlled real-time PCR monitoring of adenovirus DNA load in serum or plasma of transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1738-1744.
2. Dignani MC, Miceli MH, Rosa CM, Gatica J, Martinez-Rolon J, Pizzolato M. Loss of hepatitis A virus (HAV) antibodies after peripheral stem cell transplantation (PSCT). *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:809-812.
3. Erard V, Storer B, Corey L, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: Frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1861-1865.
4. Gallez-Hawkins G, Thao L, Lacey SF, et al. Cytomegalovirus immune reconstitution occurs in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplants irrespective of detectable cytomegalovirus infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:890-902.
5. Hastrup E, Müller K, Baekgaard H, Heilmann C. Cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplant in children. *Pediatr Transplantation* 2005; 9:734-740.
6. Hatakeyama N, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Detection of BK virus and adenovirus in the urine from children after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis* 2006; 25:84-85.
7. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:611-623.
8. Kampmann B, Cubitt D, Walls T, et al. Improved outcome for children with disseminated adenovirus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 130:595-603.
9. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 2006; 193:68-79.
10. Ohnishi M, Sakurai T, Heike Y, et al. Evaluation of cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution in patients after various allogeneic haematopoietic stem cell transplantation using interferon- γ -enzyme-linked immunospot and human leucocyte antigen tetramer assays with an immunodominant T-cell epitope. *Br J Haematol* 2005; 131:472-479.
11. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79:616-619.
12. Reddy V, Meier-Kriesche HU, Grene S, Schold JD, Wingard JR. Increased levels of tumor necrosis factor α are associated with an increased risk of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:698-705.

13. Warmington L, Lee BE, Robinson JL. Loss of antibodies to measles and varicella following solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 2005; 9:311-314.
14. Watzinger F, Suda M, Preuner S, et al. real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5189-5198.
15. Williams JV, Martino R, Rabella N, et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis.* 2005; 192:1061-1065.

Fungal Infections in High Risk Haemato-Oncology Patients

Axel Glasmacher

Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany

Treatment of invasive fungal infection occur either as empirical antifungal therapy in neutropenic patients with persistent fever who are not responding to three to four day of broad-spectrum antibiotic therapy or as specific therapy of a proven or probable infection. Both indications pose considerable dilemmas to the clinician.

Empirical antifungal therapy: The choice of agents for empirical antifungal therapy must balance efficacy and toxicity as many patients receive treatment without suffering from an invasive fungal infection. Several large randomised trials are available for the indication and an evidence-based review of antifungal efficacy and adverse events should attempt to base the choice of the drug on rational criteria. The studies demonstrate that the toxicity of conventional amphotericin B (mainly renal), azoles (mainly hepatic) and liposomal amphotericin B (renal) favours caspofungin. Obviously all other agents are better tolerated than conventional amphotericin B. Efficacy evaluations in these trials are difficult. There are no clear overall superiority results of one antifungal over another in this indication. Subgroup analyses (not adjusted for multiple testing) have shown that voriconazole and caspofungin can achieve some advantage over liposomal amphotericin B in the treatment of baseline or breakthrough invasive fungal infections. However, voriconazole could not demonstrate statistical non-inferiority with liposomal amphotericin B.

Specific antimycotic therapy in neutropenic patients: Unfortunately, the diagnosis of a proven or probable invasive fungal infection (esp. invasive *Aspergillus* infections) is often made late as the diagnostic tools-despite some advances in non-culture-based methods-are time consuming and still not sufficiently sensitive and specific. This is one of the reasons why so few trials in proven infections have been conducted. Voriconazole and caspofungin have demonstrated at least equivalence with conventional amphotericin B in patients with invasive *Candida* infection. Voriconazole could show superiority over conventional amphotericin B followed by other antifungal therapy in the first-line therapy of invasive aspergillosis but intensive debates have developed about the validity of this trial. Caspofungin has demonstrated excellent efficacy in the therapy of patients with invasive *Aspergillus* infections who failed after at least seven days of antifungal therapy and recent compilations of data of its use in neutropenic pa-

tients with proven or probable infections have shown very good activity. Caspofungin can be administered in renal and hepatic insufficiency.

Conclusion: Regarding the available evidence from clinical trials caspofungin is probably the most efficient choice for empirical antifungal therapy. The choice of an agent for proven infections depends on the fungal pathogen, the location of the infection, possible organ failures and of any previous antifungal therapy.

Febril Nötropenik Hastada Antifungal Seçimi

Hamdi Akan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Uzamış ateşli febril nötropenik hastada antifungal tedavi yaklaşımları değişik kılavuzlarda özetlenmeye çalışılmış ve çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Ancak kılavuzların sık güncellenememesi ve günlük pratikte karşılaşılan değişik sorunlara yeterli yanıt verememesi, bu konuda tedavi kararı vermeyi zorlaştırmakta, bu da gereksiz uygulanan tedaviler ya da sık tedavi modifikasyonları gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu konuda karar verirken, üzerinde düşünülmesi gereken çok sayıda parametre vardır. Öncelikle kliniğin, bu tip hastalardaki temel yaklaşımı önem kazanmaktadır. Hastaların risk gruplarına ayrılması veya ampirik tedavi ile preemtif tedavi arasında tercih yapılması tüm yaklaşım stratejilerini etkileyecek kararlardır. Her ne kadar risk ayrıştırılması, fungal infeksiyon gelişmesi beklenen hastalar hakkında fikir vermekte ise de, bu konuda doğrudan fungal infeksiyon gelişme riskini hasta başında hesaplamamıza yardımcı olacak bir yöntem yoktur. Değişik çalışmalarda *Candida* veya *Aspergillus* infeksiyonu riski yüksek olan hasta grupları belirlenmişse de, bunlar çok geneldir. Yıllardır uygulanan ampirik yaklaşım ise, sadece uzamış ateş gibi bir kriteri ele aldığı için, gereksiz yere antifungal tedavi verilen hasta sayısını arttırmaktadır. Preemtif yaklaşım ise, son zamanlarda önem kazanmaya başlamış ve bir süre sonra ampirik yaklaşımın yerini alacak gibi gözükmektedir. Ampirik yaklaşımda amfoterisin-B preparatları ve Caspofungin uygun adaylar olarak gözükürken (Vorikonazol'un ampirik kullanım endikasyonu yoktur), preemtif yaklaşımda amfoterisine ek olarak Caspofungin ve Vorikonazol kullanılabilir. Ancak bu karar bile yeterli değildir. Hangi antifungal ilacı kullanacağınızı karar verirken, hasta ile ilgili faktörler gözeticmelidir. Örneğin, nefrotoksitesi olan hastalarda amfoterisin kullanımını geri planda kalırken, hepatotoksite azolleri geri plana itmektedir. Aynı şekilde hastanın kullandığı diğer ilaçlar, özellikle azol grubu ile etkileşime giriyorsa vorikonazol kullanımında sorun yaratabilmektedir. Bu koşullarda en rahat kullanılacak ilaç Caspofungin gibi gözükmektedir. Caspofungin-siklosporin A etkileşimi de son bilgilerle sorun yaratmayacak gibi gözükmektedir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise ilaç ruhsatlarıdır. Örneğin vorikonazol, ampirik tedavide ruhsatlı değilken, primer *Aspergillus* tedavisinde Caspofungin'in ruhsatı yoktur. Amfoterisin preparatları ise bu konuda daha esneklik sağlamaktadır. Antifungal tedavide diğer bir belirleyici konu ise hastanın antifungal profilaksi alıp almadığıdır. Bu amaçla kullanılan ajan genellikle Flukonazol olduğu için, flukonazol

profilaksisi alanlarda tedavi amaçlı antifungal ilaç kullanılacağı zaman ön planda Aspergillus ve flukonazol dirençli Candida akla gelmelidir. İlaç maliyetleri de hastane yönetimleri ve sağlık sistemi açısından ön planda gelen sorunlardandır. Bu açıdan bakarsak, hastadan bağımsız olarak günlük maliyetler açısından ilk tercih edilecek ilaç konvansiyonel Amfoterisin-B olmalıdır. Ancak yüksek toksisite nedeni ile sık modifikasyon yapılması gerektiği için Caspofungin ve Vorikonazol maliyet açısından uygun seçenekler haline gelmekte, oral kullanım olanağı olan hastalarda oral Vorikonazol seçilebilmektedir. Ancak, bu tip hesaplamalar yaparken, salt maliyet değil, maliyet-yarar, maliyet-etkinlik analizleri yapılmadan karar vermek yanılıya yol açabilir.

Sonuç olarak, uzamış ateşli febril nütropenik hastalarda uygun bir antifungal algoritma çizmek zordur. Ancak Galaktomannan ve yüksek rezolüsyonlu tomografi gibi preemptif tedaviyi destekleyen yaklaşımların yaygınlaşması, antifungal tedavi başarısını etkilemese bile gereksiz antifungal tedaviyi azaltacaktır.

Uzamış Ateşi Olan Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım

Halit Özsüt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Oral veya aksiller bir kez 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38-38.2°C arası 1sı ölçümü saptanan nötropenik hasta febril nötropenik atak olarak kabul edilir. Nötropenik (Nötrofil sayısı 500/mm³ün altında veya 500-1000/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500/mm³ün altına düşmesi beklenen durumlar) hastada ateşin yükselmesi pekçok nedene fakat en sık infeksiyon hastalıklarına bağlıdır. Nötropenin şiddeti ve süresi infeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir. Nötropenik hastada infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler, derin nötropeni (nötrofil düzeyi < 100/mm³), nötrofil sayısının hızlı düşüşü ve nötropeni süresinin > 10 gün olmasıdır. Febril nötropenik hastalar başlıca üç grupta değerlendirilmelidir. Nedeni açıklanamayan ateş, gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilemediği infeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon, vb) dur. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon, kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyondur. Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmelidir. Lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç allerjisi sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır. Fizik muayenede periodontum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları), göz dibi özellikle değerlendirilmelidir. Febril nötropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir.

Tedavide gecikme olmaması ve antibiyotik tedavisi öncesinde kültürlerin alınabilmesi için ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kültürleri, vd kültürler alınmaya başlanmalıdır. Üretilbilirse kültür sonuçları sonraki günlerde çok yardımcı olacaktır. Nötropenik hastalarda infeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. 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 derhal ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İnfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar ampirik olarak tedavi edilmelidir.

Yapılan pekçok çalışma göstermiştir ki, ister monoterapi uygulanınsın isterse kombine tedavi kullanılsın ortalama ateş düşme süresi 5 gün(2-7 gün) dür. Ortalama süre yüksek riskli hastalarda 5-7 gün, düşük riskli hastalarda 2 gündür.

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Uygun antibakteriyel tedaviye karşın 72 saat içinde ateşi düşmeyen hastalarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanılmalıdır. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü izlemleri ile enfeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır. Bu vakalarda fizik muayene bulgularına göre görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Akciğer grafisinin normal olduğu vakalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'nin pnömoninin erken tanısında değerini gösteren çalışmalar vardır. Balgam çıkaramayan ve özellikle difüz lezyonları olan *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi düşünülmelidir. Ampirik antimikrobik tedaviye yanıt vermeyen ve ilk tanısıl girişimlerle tanıya ulaşılamayan vakalarda YRBT önemli bilgiler sağlayabilir. YRBT'de halo belirtisi ya da hava-hilal belirtisi gösteren nodüler lezyonlar aspergilloz lehine değerlendirilebilir. Koşullar elverdiğinde invazif yöntemler devreye girmelidir. Bronkoskopi ile alınan bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça veya transbronşiyal biyopsi kullanılabilir. Özofajit düşündüren semptomlar varlığında mümkünse özefagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi uygundur. Özellikle sağ alt kadran ağrısı varlığında tiftit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

3-5 günden sonra enfeksiyon bölgesi veya etkeni saptanamayan hastalarda, bakteri dışı enfeksiyon, etkenin kullanılan antibiyotiklere dirençli olması veya yavaş yanıtı olması, sekonder enfeksiyon gelişimi, antibiyotiklerin serum ve doku düzeylerinin yetersiz olması, ilaç ateşi, etkenin hücre duvarı eksik bir bakteri olması, intravasküler enfeksiyonu veya bir apse varlığını akla getirmelidir.

Febril nötropenik ataklarda en önemli etkenler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Özellikle *E. coli* ve *K.pneumoniae*'da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezi kullanılan, penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç olmaları nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedaviye yanıtı engellemektedir. Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bu antibiyotiklere dirençli *E. coli* ile enfeksiyonların sıklığında artış ve beta-laktamlara karşı yanıtızlık gözlenmektedir. GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda direnç durumu düşünülüyorsa veya saptanmışsa, üç-beşinci günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotigin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de

olabilir. Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde Gram-pozitif kok üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir.

İlk 72 saatin sonunda eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, anti-*Pseudomonas* tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığının var olmasıdır.

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 lokalizasyonunu ve etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir.

Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar infeksiyonları sıkırt ve persistan ateşe yolaçabilirler. Orofarengeal kandidiyaz, özofageal, sinopulmoner, rinocerebral, hepatosplenik ve MSS infeksiyonlarıdır. İnvazif fungal infeksiyonların varlığını kanıtlamada sinüs hassasiyeti veya radyolojik bulgular varlığında nazal endoskopik inceleme sonucu alınan kazıntı/biyopsi şeklinde doku örnekleri ve varsa deri lezyonlarından biyopsi ile alınacak doku örneklerinin de yararlı olduğu bildirilmektedir. Serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış, yardımcı serolojik bir testtir. Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)- β -D-glukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar infeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiği zaman genellikle etkisiz kalmaktadır. Ampirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invazif fungal infeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/mm^3$) nötropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invazif bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte $\geq 5-7$ günlük antibakteriyel tedaviye ateş yanıtı vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar ampirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvazif fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik 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.

Kaynaklar

1. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clin Microbiol Infect* 2001; (7 Suppl 4):47-52.
2. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(Suppl 5):24-9.
3. Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, Warnock DW, Warren RE. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *British Society for Medical Mycology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(6):424-36.
4. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Lam T, Kanesan K, Bodey G. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3699-706.
5. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. <http://www.febrilnotropeni.net>.
6. Ford MS, Hsley M. Admission and care of the febrile neutropenic patient in a community hospital setting. *J Support Oncol* 2005; 3(6 Suppl 4):22-3.
7. 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.
8. Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, Benner A, Geiss HK, Hoppe-Tichy T, Ho AD, Egerer G. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:373-9.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, Pizzo PA, Schimpff SC, Shenep JL, Wade JC, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161:381-96.
12. Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, Armstrong D, Webb CD, Young LS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S206-15.
13. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Reksodiputro AH, Ranuhardy D, Tamura K, Matsumoto T, Lee DG, Purushotaman SV, Lim V, Ahmed A, Hussain Y, Chua M, Ong A, Liu CY, Hsueh PR, Lin SF, Liu YC, Suwangool P, Jootar S, Picazo JJ. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(Suppl 2):S128-32.

14. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrouzian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2):S105-17.
15. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol* 2006; 132:138-54.
16. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:651-3.
17. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89.
18. Pfaller MA, Wenzel RP. The epidemiology of fungal infections. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2003:3-19
19. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S1-6.
20. Picazo JJ; Association for Health Research and Development (ACINDES). Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(Suppl 2):S120-2
21. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S44-8.
22. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 4):S246-52
23. Tamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(Suppl 2):S123-7.
24. Tattersall MH. Febrile neutropenia: a necessary evil? *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:85-6
25. Viscoli C, Castagnola E, Caniggia M, De Sio L, Garaventa A, Giacchino M, Indolfi P, Izzì GC, Manzoni P, Rossi MR, Santoro N, Zanazzo GA, Masera G. Italian guidelines for the management of infectious complications in pediatric oncology: empirical antimicrobial therapy of febrile neutropenia. *Oncology* 1998; 55:489-500.
26. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:212-6.
27. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 4):S240-5
28. Wade JC, Rubenstein EB; NCCN Fever and Neutropenia Practice Guidelines Panel. NCCN: Fever and neutropenia. *Cancer Control* 2001; 8(6 Suppl 2):16-21
29. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2005; 27:374-8.

Febril Nötropeni'de Gram Pozitif Bakterilerin Epidemiyolojisi

Hürrem Bodur

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Nötropenik hastaların ateşinden %70-80 oranında enfeksiyonlar sorumludur. İnfeksiyonlarında yaklaşık 1/3'ünden bakteriyemi, 1/3'ünden bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, geri kalan 1/3'ünden de klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşten sorumludur. Bakteriyel enfeksiyonların dağılımına bakıldığında 1980'lerin ortalarından itibaren Gram pozitif bakterilerin giderek artan oranlarda etken olduğu dikkati çekmektedir. Bu eğilim "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG) tarafından 1973 yılından günümüze kadar olan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bakteriyemi etkenleri başlangıçta Gram negatif hakimiyetinde iken 1985'li yıllardan itibaren Gram pozitif bakterilerin daha çok etken olarak izole edildiği görülmektedir. MD Anderson Cancer Center 1986, 1993, 1996 ve 2002 yılı verilerine göre de Gram pozitif mikroorganizmaların hakimiyeti görülmektedir. 2002 yılında Fransa'da yapılan ve 36 hematoloji merkezinin katıldığı toplam 513 hastanın prospektif olarak izlendiği çalışmada da hastaların %33'ünde mikrobiyolojik olarak enfeksiyon dökümanente edilmiş ve %21'inin Gram pozitif etkenler olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarda da görülmektedir. 1988 yılında Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesinde febril nötropenik hastalarda bakteriyemilerde izole edilen etkenlerde Gram pozitiflerin oranı %13 iken, bu oran 1991-1994 yılları arasında %40'a yükselmiştir. Yine 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültelerinde febril nötropeniklerde yapılan çalışmalarda da tespit edilen bakteriyemi etkenlerindeki Gram pozitif bakteri oranı %69 bulunmuştur. Erciye Üniversitesinde 2000, 2001 ve 2002 yıllarında hematoloji onkoloji servislerinde kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif bakteri oranları sırasıyla; %72.7, %75.5 ve %76.6 bulunmuştur. Yine ülkemizden 2001-2002 yıllarında Gazi Üniversitesinde bu oran %72, Cerrahpaşa'da %49, Kartal Lütfi Kırdar'da %43 bulunmuştur.

Febril nötropenik hastalarda gelişen Gram pozitif bakterilerdeki bu artışın en önemli nedenleri; kalıcı ve yaygın olarak intra vasküler kateterlerin kullanılması, antibakteriyel profilaksi yapılması, başlangıçta başlanılan empirik antibiyotiklerin daha çok Gram negatifleri kapsaması ve Gram pozitif etkilerinin zayıf olması, uygun olmayan ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, immünsüpresyon, mukozit yapan ağır kemoterapi rejimlerinin uygulanması, H₂ reseptör antagonist-

lerinin yaygın kullanımı ve çapraz direnç gelişimi sayılabilir. Gram pozitif etkenler ise sıklıkla; Koagülaz-negatif stafilocoklar (KNS),

Staphylococcus aureus, viridans streptokoklar, *Enterococcus spp.*, Diğer streptokoklar (*S.pneumonia*,*S.pyogenes*), *Corynebacterium spp.* (*C.jejikeium*), *Bacillus spp.*, *Lysteria monocytogenes'* dir. Bunlar arasında ise stafilocoklar (KNS ve *S.aureus*), viridans streptokoklar ve enterokoklar %80-85 oranında en sık izole edilen Gram pozitif etkenlerdir.

Stafilocoklardaki metisilin direnci oranının yüksekliği tedavide glikopeptidler dışında fazla bir seçeneğin kalmaması nedeni ile önemli bir sorundur. Stafilocoklardaki metisilin direnci sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve artık endemik bir durumdadır. AB ülkelerinde değişik oranlarda bildirilmekte, ortalama %30'lar civarındadır. Örneğin 2003 verilerine göre Hollanda'da %0, İngiltere'de ise %42 oranında MRSA sıklığı bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu oran, özellikle yoğun bakımlarda %80'lerin üzerine çıkmakla birlikte, ortalama %60-70 arasındadır. 2005 yılı verilerine göre Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesi (henüz yayınlanmamış veriler) stafilocoklardaki metisilin direnci oranı %67.02, Ankara Numune EAH de %62.29 bulunmuştur. Ayrıca 1997 yılında vankomisine duyarlılığın azaldığı stafilocokların (vankomisin-intermediate *S.aureus*-VISA), 2002 yılında ise vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşlarının izole edilmesi gelecekte sorunun boyutunun ne kadar ciddi olduğunun önemli işaretleridir.

Enterokoklar nütropenik hastalarda kolonize olan veya enfeksiyon etkeni olarak sıkça karşılaşılan bir mikroorganizmadır. Etken %80'inde *Enterococcus faecalis*, geri kalanında ise *E.faecium*'dur. Son zamanlarda *E.faecium* ile oluşan enfeksiyon oranları giderek artmaktadır. *E.faecium* daha dirençli ve tedavisi daha sorunlu olan türüdür. Enterokoklarda bir başka sorun ise ilk kez 1987 yılında ortaya çıkan ve ABD'de ve dünyanın birçok yerinde endemik halde bulunan vankomisin direnci gelişimidir (VRE). NNIS verilerine göre ABD'de enterokoklardaki vankomisin dirençlilerin oranı %25 civarındadır. Ülkemizde de ilk defa 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde bir VRE salgını yaşanmış, daha sonra Marmara, Cerrahpaşa gibi üniversite hastanelerinde ve 2004 sonu 2005 başında da Ankara Numune EAH de bir VRE salgını yaşanmıştır. Vankomisin direncinin mortalite ile ilişkisi çok açık olmamakla birlikte maliyet artışı ile direkt ilişkili bulunmuştur.

Diğer önemli bir Gram pozitif mikroorganizma ise *Streptococcus viridans'*tır. Genellikle immünsüprese, febril nütropenik hastalarda önemli bir bakteriyemi etkenidir. Profilaktik amaçlı TMP_SMZ verilmesi, sitozin arabinozid gibi mukozit yapan kemoterapötik bir ajanın ve H₂ reseptör blokleri kullanılması, ağır mukozit varlığı ve iv ka-

teter kullanılması *S. viridans* bakteriyemisi için önemli risk faktörleridir. Çoğu hastada bakteremik seyreder, “adult respiratory distress” sendromu gelişebileceği bildirilmiştir ve yüksek oranda mortal seyirlidir. Viridans streptokokların monositlerden tümör nekrozis faktör- α , interferon- γ ve interlökin-2 yapımını indükleyerek septik şoka neden olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Akova M, Uzun Ö. Febril Nötropeni. Flora 1998; 3(Ek:1)
2. Aygün G, Utku T, Dikmen Y ve ark. Yoğun bakım ünitesinde kan kültüründe izole edilen mikroorganizmalar. Flora 2002; 7(2): 94-98
3. Gencer S, Batırel A, Özer S. Febril Nötropenik Olgularda Enfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Bakteriler Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Flora 2003; 8(3):207-12
4. Arıkan Akan Ö. Microorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in İbn-i Sina hospital. Turk J Hematol 2003; 20(4):227-231
5. 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
6. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Ed: Şardan YÇ. Vankomisine dirençli enterokoklar. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
7. Gram-pozitif bakteri enfeksiyonları. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004
8. Cunha BA. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005; 11(suppl 4):33-42
9. De Pauw BE, Verweij PE. İnfections in patient with hematologic malignancies. In: eds: mandell GL, Bennett JE and Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases Churchill Livingstone. 2005; 3432-41.

Febril Nötropenik Hastalarda Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarının Tedavisi

Recep Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İnfeksiyon hastalıkları, kanseri olan ve kemoterapi alan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Kanserli hastalardaki infeksiyonlar değişik mikroorganizmalarla meydana gelmekle birlikte, bakterilerle oluşanlar bunlar arasında çok önemli bir yer tutar. Nötropenik hastada ateş yükselmesi tıbbi acillerden olup, erkenden geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması febril nötropenik hastalarda mortaliteyi azaltır. Başlangıç antibiyotik tedavisi geciken olgularda mortalite %70 gibi yüksek oranlardadır.

Nötropenik ve kanserli hastalarda infeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son yirmi yıl içinde önemli değişiklikler olmuştur. Değişik araştırmalarla birlikte EORTC çalışmalarında yıllar içinde gram pozitif bakterilerin arttığı gösterilmiştir (%40-%75). Bununla birlikte halen gram negatif bakterilerin baskın olduğu merkezler de vardır.

Sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit gelişmesi, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süre kalıcı damar içi kateterler, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, antiasit ve histamin₂ blokerlerin kullanılması gibi değişik faktörler gram pozitif bakterilerin atışından sorumlu tutulmuştur.

Gram-pozitif bakteremilerin yaklaşık olarak %80-85'ine kogülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, enterokok türleri, viridans streptokoklar neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (Tablo 1).

Stafilokoklarda yüksek metisilin direnci tüm dünya için bir sorundur. Ülkemizde hematoloji-onkoloji birimlerinde metisiline direnç oranları %50'nin üzerindedir. Ayrıca son yıllarda glikopeptitlere orta derece dirençli kökenlerin sayısı artarken, glikopeptitlere dirençli kökenlerde saptanmağa başlamıştır. Son 15-20 yıldır vankomisine dirençli enterokoklar ABD ve Avrupa ülkelerinde sorun oluştururken (bazı merkezlerde enterokoklarda glikopeptit direnci %30 civarındadır) saptanmakta, ülkemizde de 8 yıldır görülmeğe başlanmış ve hatta bazı birimlerde ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Viridans streptokoklarda penisiline karşı direnç oranları artmaktadır(%50-60). Ayrıca pnömoklarda penisilin direnci, seftriakson direncide diğer bir sorundur. Vankomisine

intrensek direnç gösteren *Leuconostoc*, *Lactobacillus* ve *Pediococcus* febril nötroepnik hastalardan seyrek olarak izole edilmektedir. Febril nötropenik hastalarda saptanan Gram pozitif etkenler Tablo 1’de sunulmuştur.

Gram pozitif bakterilerin bazısı normal florada da bulunduğundan özellikle kan kültürlerinde üretilince kontaminant mı etken mi oldukları birden fazla kültürde üreme ve klinik durum dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Febril nötropenik hastalarda gram pozitif bakterilerin çoğu türeri daha sessiz infeksiyon bulgularına neden olur ve genelde tedavinin birkaç gün gecikmesi : “fatal” değildir. Bununla birlikte *S.aureus*, viridans streptokoklar, *S.pneumoniae* infeksiyonlarının hızla “fatal” olabileceğini hatırlamak gerekir.

Tablo 1. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni Gram-pozitif bakteriler

Staphylococcus aureus
Koagulaz negatif stafilokoklar (Staphylococcus epidermidis vd)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Viridans streptokoklar (S.mitis, S.milleri)
Enterococcus faecalis/faecium
Corynebacterium spp(C.jejikeium, C.urealyticum)
Rhodococcus equi
Bacillus spp.
Clostridium spp (C.septicum, C.tertium)
Listeria monocytogenes
Rothia mucilaginosa
Lactobacillus rhamnosus
Leuconostoc spp.

Antibiyotik tedavisi

Febril nötropenik hastaların tedavisi amacıyla uygulanacak özgül bir şema ve belirli antibiyotik(ler) yoktur. Konuyla ilgili hazırlanan rehberler (IDSA, Japon, Alman, Türk FEN Grubu rehberleri) hasta risk durumu(düşük/yüksek), infeksiyon tipi, antibiyotik duyarlılık paternleri, nötropeni süresi vb dikkate alarak hazırlanmıştır

Düşük riskli hastalarda oral siprofiloksasin veya levofloksasin ve amoksisilin klavulanat kullanımı yeterlidir.

Yüksek riskli hastalarda acil olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanması zorunludur. Kan dolaşımı ve pnömoni yapan major yaygın patojenler kapsanmalıdır; ayrıca yeni tanımlanan dirençli bakteri profillerine karşı etkili olmalıdır.

Febril nötropenik hastalarda uzun yıllar uygulanmış olan kombine antibiyotik tedavisi son yıllarda ciddi şekilde tartışılmaya başlanmış ve monoterapinin etkinliğini kanıtlayan değişik çalışmalar yayınlanmıştır.

Glikopeptit endikasyonu olmayanlarda monoterapi

Yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Birimin direnç profili dikkate alınarak sefepim, seftazidim, piperasilin tazobaktam ve karbapenemlerden biri seçilebilir. Viridans streptokok, pnömokok, stafilokok gibi Gram pozitif bakteri infeksiyon olasılığı varsa seftazidim monoterapisi tercih edilmez.

Glikopeptidsiz kombine antibiyotik rejimi

Antipsödomonal bir penisilin(piperasilin tazobaktam,) veya sefalosporin (sefepim, seftazidim) ve karbapenemlerden biri aminoglikozitle kombine edilir. Kombine tedavi özellikle hematopoetik kök hücre nakli veya akut lökoz nedeniyle indüksiyon tedavisi uygulananlarda düşünülür.

Glikopeptit kullanım endikasyonu olanlarda ek olarak bir veya iki antibiyotik uygulama:

Febril nötropenik hastalarda ampirik glikopeptit endikasyonları (tablo 2) varsa kombinasyon tedavisi yapılır. Sefepim, seftazidim glikopeptitle birlikte kullanılıp aminoglikozitte eklenebilir. Diğer bir alternatif karbapenem +glikopeptit kombinasyonu olup, antipsödomonal bir penisilin+aminoglikozit+glikopeptit de kullanılabilir. Glikopeptitlerden vankomisin(2x 1g) veya teikoplanin (1. gün 800 mg/gün, daha sonra 400 mg/gün) tercih edilebilir.

Tablo 2. Febril nötropenik hastalarda ampirik glikopeptit kullanma endikasyonları

Kateter infeksiyon olasılığı
Ağır mükoziti olan hastalar
Penisiline veya sefalosporine dirençli pnömokok kolonizasyonu
Metisiline dirençli S.aureus kolonizasyonu
Kültürde henüz ileri ayırım ve duyarlılığı belirlenmemiş Gram pozitif bakteri üremiş olması
Önceden kinolon profilaksisi uygulanmış hastalar
Hipotansiyon veya kardiyovasküler bozukluğu olan hastalar

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. Bu amaçla glikopeptitler gerek başlangıç empirik, gerekse sonradan IDSA rehberinde de belirlenmiş olan endikasyonlarla kullanılmalıdır; hatta Japon rehberinde glikopeptit antibiyotik kullanımını metisiline dirençli *S.aureus* üretilme şartına bağlanmıştır. Ayrıca 2005 yılında yayınlanan bir meta analizde glikopeptitlerin kullanılmasının etkenin kültürde üretilmesine kadar ertelenmesinin uygun olduğu gösterilmiştir. Uygun endikasyonla ampirik başlanan glikopeptit kültürlerde 72 saat içinde üreme olmazsa kesilir.

Glikopeptitlerden vankomisin ve teikoplanin ülkemizde kullanımdadır. Febril nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda teikoplaninin etkili olduğu saptanmıştır. Teikoplanin yan etkisi daha azdır ve günde tek doz uygulama kolaylığı yanında yan etkilerinin azlığı nedeniyle daha kolay tolere edilmektedir.

VRE ve MRSA kökenleriyle oluşan infeksiyonlarda linezolid uygulanabilir.

Henüz ülkemizde bulunmayan kinopiristin/dalfopristin, daptomisin, tigesiklin gram pozitif bakteri infeksiyonları tedavisinde kullanılabilir diğer seçeneklerdir.

Febril nötropenik hasta izleyen her merkez etkenlerini ve direnç durumunu yakından izleyip ampirik antibiyotik tedavisi veya antibiyotik değiştirme politikalarını belirlemelidir. Ayrıca gerek gram pozitif, gerekse gram negatif bakterilerdeki direnç sorununun artması nedeniyle infeksiyon kontrol önlemlerine çok daha fazla dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. D'Antonio S, Staniscia T, Piccolonini R et al. Addition of teicoplanin or vancomycin for the treatment of documented bacteremia due to gram-positive cocci in neutropenic patients with hematological malignancies: microbiological, clinical and economic evaluation. *Chemotherapy* 2004; 50:81-7.
2. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, Fuhr HG, Karthaus M, Kiro J, et al. Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:S149-57.
3. Gençer S, Batırel A, Özer S. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkenlerinde değişiklikler, 5. Febril Nötropeni Sempozyumu, 20-23 Şubat 2003, Antalya, Program ve Özet Kitabı, P-24, s.153.
4. 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; 34:730-51.
5. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* 2004; 39(suppl 2):S49-52.
6. 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.

7. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436-44.
8. Robbins GK. Fever in the neutropenic adult patient with cancer, UpToDate (13.3) 2005 (<http://www.uptodate.com>).
9. Rolston KVI. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S246-52.
10. Tamura K. Initial Empirical Antimicrobial Therapy: Duration and Subsequent Modifications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S59-64
11. Vazquez L, Encinas MP, Morin LS, Vilches P, Gutierrez N, Garcia-Sanz R, Caballero D, Hurler AD. Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica*. 1999; 84:231-6.
12. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103-10.
13. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1144-5.
14. Yılmaz M, Ar C, Öngören Ş, Özaras R, Başlar Z, Soysal T, Mert A, Ferhanoglu B, Aydın Y, Tabak F, Ülkü B, Aktuğlu G, Öztürk R. Nötropenik hastalarda ampirik antibiyoterapi, etkenler ve duyarlılıkları Cerrahpaşa Deneyimi, 6. Febril Nötropeni Sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Ankara, Program, Konuşma Özetleri ve Bildiriler Kitabı, P-036, s.165.

Türkiye’de Pediatrik Febril Nötropenin Bilinmeyen Yönü: Bir kongre, bir sunum, bir derleme-sıradan işlerin sıradışı etkileri

Faik Sarıalioğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Türkiye’de modern anlamda çocuk onkolojisi 1972 yılında Prof. Dr. Namık Çevik’in Hacettepe Pediatrik Onkoloji Ünitesi’ni kurması ile başlar. Seksenli yılların ortasına kadar kemoterapi ve diğer antikanser tedavilere bağlı febril nötropeni çocuk onkoloji uzmanları için büyük bir problem değildir. O yıllarda; Hodgkin tedavisinde lökosit sayısı $400/\text{mm}^3$ altında olan hastalara doz azaltması yapılır, günü gelen tedaviyi vermek için toplam lökosit sayısının $3000/\text{mm}^3$, toplam granülosit sayısının $1250/\text{mm}^3$ olması beklenirdi. İlaç dozları düşük, veriliş araları geniştir. Febril nötropeni primer olarak aplastik anemili hastaların ve aktif hastalıklı lösemik hastaların sorunu idi. 1986 yılına öncesi Türk pediatrik hematoloji-onkolojisinde febril nötropeni ile ilgili bir makale yoktur. İlk makale Prof. Gündüz Gedikoğlu ve arkadaşlarının Med Bull İstanbul Dergisinde yazdıkları makedir.

Febril nötropeni kavramı ilk tanışmam 1987 yılında oldu. O yıl düzenlenen Ulusal Kanser ve IV Pediatrik Tümörler Kongresi’nde J. Klasterky’in yaptığı bir konuşma Turk J Cancer Dergisi’nde yayınlandı. Hem Kongre Sekreteri, hem de Turk J Cancer Dergisi’nin yardımcı editörü olarak febril nötropenin temel kavramlarını zorunlu görevlerle öğrenme şansım oldu. 1988 yılında Hacettepe Pediatri Anabilim Dalı Mortalite Toplantıları Programı içinde bir yılda kaybedilen onkolojik hastalarda febril nötropenin ana neden olduğunu ağır bir öz eleştiri formatında sundum. Çok sayıda slayt içinde *“All granulocytopenic cancer patients deserve prompt empiric antibiotic management when they become febrile”* içerikli slayt en çekinerek sunduğum slayttı. Tartışma büyük oldu. O akşamdan itibaren tüm nötropenik ateşli hastalara kıdemliler korkusuzca antibiyotik başladılar.

1988 yılında Katkı Pediatri Dergisi’nin Antikanser Kemoterapi özel sayısında Kanserli Çocuklarda Enfeksiyon başlıklı ardışık üç derleme yayınladım. Bugünkü iletişim olmadığı o dönemde güvenilir kaynak büyük önem taşırdı. O yıllarda Katkı; her sayıyı tüm çocuk hekimlerince okunan, pediatri uzmanlık eğitiminin temel kaynağı durumundaki bir dergidir. Tüm yazılar dikkatle okunur, çocuk ihtisası verilen tüm eğitim kurumlarında bir ay süre ile tartışıldı. Yazının etkisi büyük oldu. Onkoloji ve hematoloji uzmanı olsun olmasın tüm çocuk hekimleri sözbirliği etmişcesine yazıdaki –bugün bile çoğu geçerli- temel ilkeleri uygulamaya koydular. Febril nötropenik

hastalarda enfeksiyon kanıtlanmadan antibiyotik başlanmasına karşı direnç tümü ile kırıldı.

1990 ve sonrası pediatrik onkolojide yüksek doz tedavilerin devri oldu. Bu tedavinin en büyük komplikasyonu olan febril nötropeni büyük başarı ile tedavi edildiğinden kemoterapötik ilaç dozları gittikçe yükseltildi. Hematopoetik büyüme faktörlerinin geliştirilmesi nötropeniye tüm kemoterapi protokollerinde doz sınırlayıcı etki olmaktan çıkardı. İddia ediyorum ki; bugün Türk pediatriğinde en iyi bilinen konulardan birisi febril nötropenidir. Antikanser tedavi alan febril nötropenik hastalarda mortalite Türkiye genelinde %5'in altındadır. On yılda gördüğü yüzlerce febril nötropenik hastadan hiçbirini kaybetmemiş hematoloji-onkoloji kliniklerimiz vardır.

Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Tezer Kutluk

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Ankara

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin %0.5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Bununla birlikte, tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir. Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ikinci sırada olmasa da ilk 4 sıra içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemiz içinde üst sıralara çıkma eğilimindedir. Bu açıdan çocuk kanserleri ile uğraşan tüm birey ve disiplinlere önemli görevler düşmektedir.

Çocuk kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre 12 ana grup altında incelenirler. Lösemi, sinir sistemi tümörleri, lenfomalar en sık görülen tipleridir. Büyük kısmı embriyonik tümörlerdir, halbuki erişkin tümörlerinin büyük kısmı karsinomlardır. Genetik köken çocukluklarda erişkinlerde daha belirgindir. Kromozomal bozukluklar, immün yetmezlikler, nörofibromatozis yatkınlık yaratan durumlardan bazılarıdır. Diğer taraftan, atom bombasına maruz kalanlar, Çernobil gibi nükleer kazalar başta tiroid kanserleri ve lösemiler olmak üzere kanser sıklığını artırmaktadır.

Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı Kıbrıs, İsrail (Yahudi), İsrail (Arap) Mısır, Ürdün, İtalya, İspanya, Fransa ve Türkiye'de sırası ile milyonda 170, 133.3, 119.9, 130.9, 114.8, 158, 137.9, 135.6, 115.6 olarak bildirilmiştir. İnsidans Avrupa ve ABD'de (SEER verisi) sırası ile milyonda 130.9 ve 153.3'dür. Lenfoproliferatif tümörlerin görülme sıklığı bazı Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha yüksektir. ACCIS projesi 63 Avrupa ülkesinden 1970-1999 yıllarında toplum tabanlı kanser kayıtları yapmıştır ve kanser insidansında %1'lik artış saptamıştır. Yaşam hızları 1970'lerden itibaren önemli düzeyde iyileşmeye başlamış ve %75'lere ulaşmıştır. Bununla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk kanserlerinin yaşam hızlarında belirgin farklılıklar bildirilmektedir. Bu nedenle gelişmekte olan ülkeler için, bilgi ve kaynakların paylaşımı, teknoloji transferi, tam kapsamlı onkoloji hizmetleri yaşam hızlarının iyileştirilmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında stratejik önemi olan konulardır. Onkolojinin farklı disiplinleri arasındaki işbirliği bu amaçlara ulaşmada büyük katkılar sağlayacaktır.

Ülkemizde önceki yıllarda büyük merkezlerden rakamlarının birleştirilmesi yoluyla ve Sağlık Bakanlığı kanser kayıtları yoluyla çocukluk kanserlerinin dağılımı hakkında fikir edinilmekte iken, 2002 yılından itibaren Türk Pediatrik Onkoloji grubunun başlatmış olduğu, Pediatrik Tümör kayıtları önemli bir aşama olmuştur. 2005 yılından itibaren Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, çocukluk çağı kanser kayıtlarını birlikte tutmaya başlamıştır. Önümüzdeki yıllarda bu kayıt sistemi, çocukluk kanserlerinin dağılımı ve yaşam hızları konusunda ülkemiz için önemli bir veri tabanı oluşturacaktır.

Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun 33 merkezden topladığı 2002 yılı verilerine göre 1073 vakanın kaydı yapılmıştır, pediatrik tümörlerin dağılımı Tablo'da verilmiştir.

Tablo. 1073 lenfoma ve solid tümörlü çocukta tümör tipleri (Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, 2002)

Tümör tipi	Erkek/kız	Sayı	%
Lenfoma	195/92	287	26,80
NHL	124/57	181	16,90
Hodgkin.	71/35	106	9,90
M. histiositosis	M	1	0,10
SSS tümörleri	134/93	227	21,10
Sempatik sinir sist. tümörleri	49/52	101	9,40
Yumuşak doku tümörleri	46/35	81	7,50
Böbrekl tümörleri	35/41	76	7,10
Osteosarkom	37/23	60	5,60
Ewing tümörü	27/18	45	4,20
Kondrosarkom	M	1	0,10
Retinoblastom	18/31	49	4,60
Germ hücreli tümörler	34/31	65	6,10
Karsinoma/Diğer	47/33	80	7,40
Toplam	624/449	1073	100,00

Bu kayıtların önemli sonuçlarından birisi lenfomaların santral sinir sistemi tümörlerinden daha sık görülmesidir. Ancak bu veri sadece dikkatle yorumlanmalıdır. Santral sinir sistemi tümörlerinin pediatrik onkologlara daha az gönderiliyor olması faktörü araştırılmalıdır.

Tüm vakalar için ortanca yaş 6.4 olup, erkek kız oranı 1.39 olarak bulunmuştur. Karsinom ve diğer olarak adlandırılan grupta en sık görülen tümörler karaciğer tümörleri ve nazofarinks karsinomudur. 33 merkezden bildirilen 1073 vakanın 1 yıllık yaşam hızı %77 olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde uzun süreli yaşam hızlarının

%75-80'lere ulaştığı düşünülürse, her yıl 2500-3000 civarında çocukluk çağı kanserinin beklendiği ülkemizde kanserli çocukların yaşam hızlarının iyileştirilmesi için disiplinler arası işbirliğinin yanı sıra, devlete ve diğer örgütlere önemli görevler düşmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ile Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin birlikte yürüttüğü, Pediatrik Tümör kayıtları bu açıdan ülkemize yönelik önemli bir kaynak olacaktır.

Kaynaklar

1. Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004, 23:6429-44.
2. ACCIS-Childhood cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm
3. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S and Stiller CA (eds). International Incidence of Childhood Cancer, IARC Scientific Publications No. 144, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998.
6. Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, et al. The International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical Report No.29. Lyon, France, 1997, IARC.
7. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B and Young JL (eds). International incidence of childhood cancer, IARC Scientific Publications No. 87, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988.
8. Parkin DM, Stiller CA, E Draper G.J and Bieber C.A. The international incidence of childhood cancer. *Int. J. Cancer* 1998, 42:511-520.
9. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer. (Abstract)* 2004, 43:452.
10. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir cancer registry. *Eur J Cancer* 2001, 37,83-92.
11. Steliorova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005, 103:1457-67

Pediyatrik Kanselerde Hedefe Yönelik Tedavi

Nurdan Taçyıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Daha yoğun ilaç tedavileri ile pediyatrik onkoloji alanında yaşam oranları oldukça artmış olmakla birlikte, son dekat içinde bir platoya ulaşılmıştır. Halen çocukluk çağı kanserlerinin %20-25 için daha etkin tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Erişkin kanserleri için 400 civarında yeni ilaç üzerinde çalışılırken, NCI'da sadece 100 klinik çalışma, çocukluk çağı kanser tedavisini ilgilendirmektedir. Buların da çoğu eski ilaçların, yeni kullanım şekillerini hedeflenmekte iken az bir kısmı yeni ilaçları içermektedir. Erişkin kanserlerinin yanında, çocuk kanserleri küçük bir oranı oluşturduğundan, bu grup hasta için yapılacak ilaç araştırmaları pekçok araştırmacı firma tarafından karlı görünmemektedir. Bu nedenle, çalışmalar, daha çok akademik araştırmalar ve hükümet desteği ile başladıktan sonra endüstri desteği alabilmektedirler.

Konvansiyonel kemoterapi yöntemleri ile pekçok çocukluk çağı kanseri kür olabilmesi- ne rağmen, ilacın sağlıklı hücre ile kanser hücrelerini spesifik olarak ayıramaması nedeni ile geç yan etkiler de kaçınılmaz olmaktadır. Oysa, son zamanlarda geliştirilen, özellikle kanser hücresi yüzeyinde bulunan moleküller ve mutant proteinleri hedefleyen tedavi yöntemleri ile minimal toksisite ile küre ulaşmak mümkün görünmektedir. Özellikle de refrakter ve agresif çocukluk çağı kanserleri için tümör hücrelerine ait genetik profili daha iyi anlamaya yönelik araştırmalar günümüzde oldukça artmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, çocukluk çağı kanserlerinin kendi genetik ve protein farklılıklarına göre hedeflenmiş tedaviler daha ağırlıkla gündeme gelecektir. Eğer, bir çocukluk çağı tümörünün kendisine ait genetik defekt hedeflenerek bir ilaç üretilebilir ise, bunun erişkinler için geliştirilenden daha etkin olması beklenebilir. Çünkü, çoğu zaman çocukluk çağı kanserlerinde, erişkin kanserlerinde olduğu gibi birkaç genetik mutasyon birlikte değildir. Günümüzde, çocuk kanserlerinde kullandığımız hedeflenmiş tedavilerin çoğu erişkinler için geliştirilmiş ve elde edilen başarıların ardından 20 kadar "hedeflenmiş ilaç" çocukluk kanserlerinde kullanılmışlar. Tablo 1'de NCI'da halen klinik çalışmaları aktif olarak devam eden "hedeflenmiş ilaçlar" görülmektedir.

Tablo 1. Çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan hedeflenmiş ilaçlar

Hedeflenmiş tedavi	Hastalık
1) Avastin (bevacizumab)	- Nöroblastom ve bazı sarkomalar
2) Iressa (Gefitinib)	- Beyin tümörleri ve bazı sarkomlar (Faz II)
3) Rituxon (rituximab)	- Hodgkin dışı
4) Mylotarg (gemtuzumab ozogamisin)	- AML (Faz III, çocuk çalışması)
5) Gleevec (imatinib)	- Philadelphia kromozomu pozitif ALL hastalarında standart kemoterapi ile beraber

Son zamanlarda, hedeflenmiş bir ilacın çocuklarda kullanımı için de eskisi kadar çok beklenmemektedir. Artık eğer etkin bir ilaç, erişkinlerde Faz I çalışmayı tamamlamış ise çocuklarda kullanıma girmekte, böylece çocuklarında yeni ilaçlardan hızla yararlanmaları sağlanmaktadır.

Halen ABD’de yılda 9.500 civarında 15 yaş altında yeni çocukluk çağı kanseri tanısı konmakta, bunların 1.500’ü kaybedilmektedir. Bu nedenle özellikle de beyin tümörleri gibi uzun-sürelili yaşamın düşük olduğu hastalık gruplarında yeni hedeflenmiş tedavileri hızla kullanıma girmesi önem kazanmaktadır.

Beyin Tümörlerinde Hedeflenmiş Moleküler Tedavi

Çocukluk çağı beyin tümörlerinin moleküler belirleyicileri üzerinde yapılan yoğun mikro-array gen çalışmaları sonucunda, bu molekülleri hedefleyen tedavi yöntemlerini geliştirmek mümkün olmaktadır. Tümör yüzey antijenlerini ve iletim sistemini hedefleyen tedavi yöntemi “hedeflenmiş moleküler tedavi” olarak bilinmektedir.

İmmünolojik bazlı bu yaklaşımda, monoklonal antikorlar yalnız ya da radyonüklid maddeler veya toksinlerle kombine edilerek kullanılmaktadırlar. Son zamanlarda, beyin tümörlerinin hedeflenmiş tedavisinde kullanılmakta olan bazı moleküller Tablo II’de görülmektedir.

Yüksek grade’li gliomalarda, radioizotop ile işaretlenmiş antikorların direkt olarak tümör bölgesine infüzyonu etkinliği arttırmaktadır.

Tablo 2. Çocukluk çağı beyin tümörlerinde kullanılan hedeflenmiş ilaçlar

<i>Molekül</i>	<i>Hedef</i>
ST1571	PDGFR
ZD1839	EGFR
CCI-779	Mammalian target of rapamycin (mTor)
SCH 44342	Farnesyl transferase
SU5414	VEGFR 2, PDGFR
Thalidomide	Integrin alphavbeta 3 and alphavbeta 5
Cilengitide	Integrin alphavbeta 3 and alphavbeta 5
Marimastat (BB-251)	Matrixmetalloproteinase (MMP 1,2,7 and 9)

Beyin Tümörlerinde Gen Tedavisi

Herpes simpleks virus, timidin kinaz (HSV-tk) tümör bölgesine bir vektör aracılığı ile iletildikten sonra, ganciclovir uygulanması sonucunda oluşan toksik metabolitler ile tümör hücrelerinin öldürülmesi esasına dayanır. Beyin tümörlü çocuklarda, faz-I uygulama sonuçları toksisitenin tolere edilebilir olduğunu göstermiş olup, klinik çalışma için hazırlanmaktadır.

Hodgkin Dışı Lenfomalarda (Hdl) Monoklonal Antikor Tedavisi

Monoklonal Antikorlar

B hücre malignitelerinde CD-20 gibi spesifik işaretleyiciler vardır. CD20 transmembran yüzey antijenidir, sadece matür B hücrelerde ve B hücre prekürsör yüzeylerinde eksprese olurlar. Muhtemelen kalsiyum kanalı olarak çalışarak B hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynarlar.

Monoklonal antikorlardaki ilerlemeler sayesinde tümör hücreleri üzerindeki spesifik molekülleri tanımak ve hedeflemek mümkün hale gelmiştir. HDL'de monoklonal antikor tedavisinde CD20 antijenini çekici kılan nedenler vardır. Zira, CD20 B, hücreli HDL'da %85'in üzerinde eksprese olur. Ancak kök hücre, matür plazma hücresi üzerinde yoktur. Diğer normal dokularda da bulunmaz.

“Chimeric” Antikorların Gelişimi

Önceleri murin monoklonal antikorlar kullanılmış, fakat klinik başarıları kısıtlı kalmıştır. Çünkü konakçının murin antikorlara karşı yanıtı; Murin antikorun insan kompleman ve etkili diğer sistemlerinin aktivasyonunda yetersizliği, antikorun, konakçının hayati dokularına karşı reaksiyonu (örn: kalp dokusu) başarıyı kısıtlamıştır. Genetik yapılandırma tekniklerindeki gelişmeler sonucu fare antikorunun FAB bölgesi ile insan antikorunun Fc (Constant region) kısmının kombinasyonu olan “chimeric” antikorlar yapılabilmektedir.

Rituximab, “Chimeric” anti CD-20 antikorudur. Uzun süre dolaşımında kalabilir. İmmün yanıt mekanizmalarını harekete geçirir. İnsan, anti-fare antikor yanıtına da neden olmaz. HDL tedavisinde lisans almış ilk monoklonal antikorudur.

Monoklonal Antikorların Etki Mekanizmaları; Kompleman bağımlı sitoliz, anti-kor bağımlı hücrel sitotoksiste ve apoptosis aracılığı ile olmaktadır.

Pediyatrik matür B hücreli lenfomalarda yüzey antijen ekspresyonunu değerlendiren bir çalışmada, CD20 pozitifliği, Burkitt lenfomalı (BL) hastalarda %100, Burkitt benzeri yüksek gradeli lenfomalarda (HGBl) %100, Diffüz büyük B hücreli lenfomalarda (DLBCL) %98 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre bu grup hastalarda immün

hedeflenmiş tedavi olarak anti CD20 antikorları (Rituximab, İbritumomab – tiuxetan) kullanılabilir. Aynı çalışmada CD22 pozitifliği araştırıldığında BL'lı hastalarda %100, DLBCL'lı hastalarda %100, HGBl'de %87 olarak bulunmuştur. Böylece, bu grup hastalarda immün hedeflenmiş tedavi amacıyla anti-CD22 moleküler antikor (Epratuzumab) kullanılabileceği de gündeme gelmiştir.

Rituximab, toplam 4 hafta olacak şekilde haftada 375 mg/m² intravenöz infüzyonu sonucu elde edilen farmakokinetik profile göre; 1. kürden sonra pik plazma konsantrasyonu 239 mg/L iken 4. kürden sonra 465 mg/L olarak bulunmuştur. Yine yarılanma süresine bakıldığında 1. kürden sonra 3.2 gün iken 4. kürden sonra 8.6 gün olduğu görülmüştür. Yani kullanım sayısı arttıkça serum konsantrasyonu ve ilaın etkin olarak dolaşımında bulunma süresi artmaktadır. Son zamanlarda, protokollerde rituximab 8 kür olarak yer almaktadır. Kullanımdan 6 ay sonrasına kadar lenfopeni devam edebilir. Periferik kanda yeniden B hücrelerinin tam olarak geri dönmesi 9-12 ay alır. Rituximab etkisi olarak, infüzyon sırasında grip benzeri bulgular; %10 hastada bronkospazm ve hipotansiyon görülebilir. İnfüzyon geçici olarak durdurulabilir, infüzyon hızı düşürülebilir, uygun medikasyonla giderilmesi mümkündür, nadiren ölüm bildirilmiştir.

Yaygın büyük B hücreli lenfomalarda CHOP (SWOG-8516) ile CHOP+Rituximab kullanımını (GELA ve ECOG-4494) karşılaştırıldığında, Rituximab ile kombine edilen CHOP tedavisinin 2 yıllık hastalısız yaşam şansını %49'dan, sırasıyla %58 ve %65'e yükselttiği görülmüştür.

Halen Devam Etmekte Olan Çocukluk Çağı HDL'da Rituximab Çalışmaları

1) "01-C-0030 Short-Course EPOCH-Rituximab for Untreated CD-20+ HIV-Associated Lymphomas": 4 yaş üzerindeki agresif CD20 pozitif HDL'lı, HIV pozitif hastaların tüm evrelerinde (I-IV) Etoposide/Doxorubicin/Vincristine devamlı iv infüzyon (1-4 gün) şeklinde olmak üzere, Prednisone 1-5 gün, Siklofosfamid 5. gün, Rituximab 1. ve 5. günlerde uygulanmaktadır. Çalışma halen NCI'da devam etmektedir.

2) "Phase II Pilot Study of Rituximab Added to the Induction and Consolidation Phases and Rasburicase Added to the Reduction Phase in Children with Newly Diagnosed Advanced B-Cell Leukemia or Lymphoma Treated with LMB/FAB Therapy"

1-29 yaş arasında, diffüz büyük hücreli, Burkitt lenfomalı, yüksek gradeli B hücreli lenfomalı (Burkitt-like), orta ve yüksek riskli hastalarda çalışılmaktadır. Çalışma, Mitchell Cairo tarafından NCI'da yürütülmektedir.

Kaynaklar

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer, Cell 2000; 100:57-70
2. Druker BJ, Sawyer CL, Kontarjion H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome, N. Engl J Med 2001; 344:1038-1042.
3. Riva P, Franceschi G, Arista A, et al. Local application of radiolabelled monoclonal antibodies in the treatment of high grade malignant gliomas: a six year clinical experience. Cancer. 1997; 80:2733-2742.

4. Hussain SR, Puri RK. Interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy: from bench to bedside. *J Neurooncol.* 2003; 65:37-48
5. Rustamzadeh E, Low WC, Vallera DA, et al. Immunotoxin therapy for CNS tumor. *J Neuro-Oncol.* 2003; 64:101-116.
6. Yamanaka R, Abe T, Yajima N, et al. Vaccination of recurrent glioma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits immune responses: result of a clinical phase I/II trial. *Br J Cancer.* 2003; 89:1172-1179.
7. Yates AJ, Stephens RE, Elder PJ, et al. Effects of interferons and gangliosides on growth on cultured human glioma and fetal brain cells. *Cancer Res.* 1985; 45:1033-1039
8. Sandmair AM, Loimas S, Puranen P, et al. Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication deficient retroviruses or adenoviruses. *Hum Gene Ther.* 2000; 11:2197-2205.
9. Packer RJ, Raffel C, Villablanca JG, et al. Treatment of progressive or recurrent pediatric malignant supratentorial brain tumors with herpes simplex virus thymidine kinase gene vector, producer cells followed by intravenous ganciclovir administration. *J Neurosurg.* 2000; 92:249-254.
10. Lang FF, Bruner JM, Fuller GN, et al. Phase I trial of adenovirus-mediated p53 gene therapy for recurrent glioma: biological and clinical results. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2508-2518.
11. Nadler LM, Ritz J, Hardy R, et al. A unique cell surface antigen identifying lymphoid malignancies of B cell origin. *J Clin Invest* 1981; 67:134-40.
12. Coiffier B, Haioun C, Ketterer A, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 6:1927-32.
13. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, et al. MabThera (rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood* 2000; 95(Suppl. 1): 223.
14. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2002; 346:235-42.
15. Perkins SL, Lones MA, Davenport C, Cairo MS. B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future targeted bioimmunity therapy. A children Cancer Group Report. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1(5):314-7.

Febril Nötropenik Çocuklarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

Adalet Meral

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

İnvaziv fungal enfeksiyonlar kanserli immunsupresif çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve giderek insidansında belirgin bir artış vardır. İnsidans artışındaki en önemli nedenler; yüksek doz ve yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması, nötropenide kalma süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli verilmesi ve santral venöz kataterlerin kullanılmasıdır. Bu enfeksiyonlar içinde en sık *Candida* enfeksiyonları görülmesine karşın, son yıllarda non-albicans ve *Aspergillus* türlerinin, sıklığında bir artış olmuştur. Diğer invaziv enfeksiyon yapan mikozlardan *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri daha nadir görülmektedir. Epidemiyolojideki bu değişiklikten başlıca iki faktör sorumlu tutulmaktadır;

a. Daha yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması ve transplantasyon yapılan hasta sayısının artması ile invaziv fungal enfeksiyon riski olabilecek hasta sayısında artış,

b. *Candida* enfeksiyonlarının erken tanısının konulabilmesi ve flukanazol profilaksisinin sık kullanılması.

Bu derlemede amacımız, hemato-onkoloji hastalarında değişen epidemiyolojik verilere göre invaziv fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki yeni gelişmeleri gözden geçirmek ve özellikle çocukluk çağına ait verilere değinmektir.

İnvaziv *Candida* ve *Aspergillus* Enfeksiyonları

Epidemiyoloji

İnvaziv kandidiyazis için terminolojide kullanılan sistemik, yaygın veya hematojen kandidiyazis terimlerinin hepsi aynı anlama gelmektedir. Başlangıcında bir kandidemi (hematojen yayılım-sepsis) vardır ve daha sonrasında yaygın sistemik organ tutulumları gelişir. Başlıca risk faktörleri; nötropeni (<500/mm³ ve >10 gün), hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HPKHT), GVHD, yoğun ve uzun süreli kemoterapi alınımı, mukozit, kolonizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kataterler, total parenteral nütrisyon, uzun süreli hastanede yatış, abdominal cerrahi girişim olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda hem erişkin hem de çocuklarda *Candida albicans* dışı türlerde belirgin bir artış olmuştur. Pediatrik hemato-onkoloji hastalarındaki en geniş çalışma, 2005 yılında 1052 hasta ile ABD'den UCLA Tıp Merkezinden

yayınlanmıştır. Bu veride, tüm patojenler içinde en sık izole edilen *Candida* türleri-*C. albicans* (%69) olmasına karşın, 1995'den sonra *albicans* dışı türlerin sıklığı %31 ve diğer fungal ajanların sıklığı ise %34'lere ulaşmıştır.

İnvaziv aspergillozis (İA) ile ilgili pediatrik çalışmaların sonuçları ise şu şekilde özetlenebilir; Kanserli çocuklar içinde en sık (%70) hematolojik maligniteli olgularda gelişmektedir. Özellikle, T-hücre azaltılmış HPKHT (çok erken (ilk 20gün) veya geç dönemde (>100gün) dönemde görülebilir), uzun süreli kortikosteroid alınımı, nötropeni (ANS<500/mm³ olma süresi ort:14-20gün), lenfopeni, GVHD, CMV ve respiratuar viral enfeksiyonu olan olgular risk altındadır. Çocuklarda en sık etken, *A. fumigatus* ve *A. flavus* olarak bildirilmektedir. Mortalite erişkin hastalarda bildirilenlerden daha fazladır. <20yaşın altında genel yaşam oranları %20 ile %30 arasında bildirilmektedir.

Klinik Bulgular

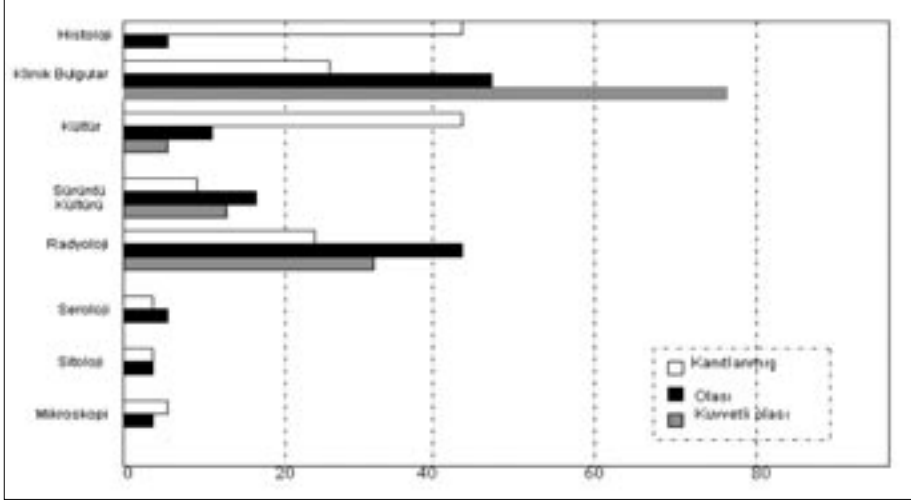
Yüksek riskli hastalarda uzun süren ve geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen dirençli yüksek ateş ilk bulgudur. *Candida* türleri pediatrik hemato-onkoloji hastalarında sıklıkla kandidemi (sepsis) üriner sistem, respiratuar sistem (sinüzit dahil) ve gastrointesitinal sistemi etkileyen enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle remisyon-indüksiyon tedavisi alan lösemili veya KİT yapılan olgular, hepatosplenik kandidiyazis için risk altındadır. Bu olgularda, direngen yüksek ateş ile birlikte sıklıkla karın ağrısı, karında palpasyon ile hassasiyet, distansiyon, hepatomegali, iştahsızlık, bulantı ve kusma ve nadiren diyare görülebilir. Hastalarda kolestatik sarılıkta görüldüğü gibi serum alkalen fosfataz değerlerinde belirgin bir artma olabilir. Ayrıca, total bilirubin, ALT ve AST değerlerinde de orta derecede yükseklik vardır. *Candida* türleri, çocukların %50 ile %70'inde kandan izole edilebilmiştir. Çocuklarda lökositüri yapmaksızın üriner sistem enfeksiyonuna yol açabilir. UCLA'dan gelen seride olguların %100'ünde üriner sistem enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada respiratuar sistem ve sinus enfeksiyonları ise %36 olguda saptanmıştır. Daha nadir deri ve retinal lezyon yapabileceği bildirilmektedir. Deri lezyonları nötropenik olguların %15'inde görülür ve ekstremiteler ve abdomende ilaç alerjisinde görülen eritemlere benzer döküntülerdir. Derinin alt tabakalarını da içeren biyopsi örneklerinin uzman bir patolog tarafından incelenmesi ile tanı konabilir. Kandidemik hastalarda tek veya çift taraflı endoftalmit gelişebilir. Bu nedenle kandidemisi olan olgularda iyi bir retinal bakı önerilmektedir.

İA ise en sık solunum sistemi ve sinüsler ile SSS'ni tutar. %10-15 olguda makulopapuler deri lezyonları görülebilir. Olguların sadece %8-10'nunda fungemi saptanmıştır.

Tanı

Histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı altın standard olmasına karşın, tanıda pozitiflik oranları düşüktür. Bu nedenle, laboratuvar sonuçlar tek başına değil de mutlaka klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Değişik tanı metodlarının invaziv fungal enfeksiyonların gösterilmesindeki dağılımı



(Referans: Asciöğlü S ve ark; Reliability of clinical research on invasive fungal infections: a systemic review of the literature Medical Mycology 2001; 39:35-40)

Laboratuvar

a. Mikrobiyolojik: Mikolojik enfeksiyonların tanısında mikroskopi ve kültür altın standard olmasına karşın, materyalin nereden ve nasıl alındığına göre sensitivitesi değişmektedir. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* Bactec mediumda 1-3 günde üreyebilir. *C. glabrata*'nın ise üreme süresi daha uzundur. Kandan izole edilmesi: Otopsi ile *Candida* enfeksiyonu kanıtlanan olguların ancak <%50'sinde kandan izole edildiği saptanmıştır. *Aspergillus*'un de kandan üretilme olasılığı düşüktür. Biyopsi materyallerinden edinilen örneklerden yapılan kültürlerde üreme olasılığı her ikisi için de düşüktür (<%50). Ayrıca BOS, kan ve kemik iliğinde de üreme olasılığı azdır. İmmünyetmezlikli hastalarda respiratuvar sistemde saptanan kolonizasyon, IA enfeksiyonunu gösterebilir. Özellikle pozitif prediktif değeri hematolojik maliy niteli ve HPKHT yapılan olgularda %80-%90 olarak bildirilmektedir. IA tanısında, BAL örneklerinde kültür ve mikroskopi sonuçları karşılaştırıldığında; tek başına mikroskopi pozitiflik oranı %20 ile %64 arasında değişmektedir. BAL veya balgamda *Candida* pozitifliği kolonizasyon olup, candidaya bağlı pnömoni nadir olduğu için tek başına enfeksiyon lehine yorumlanmamalıdır. Ancak yüksek riskli hastalarda sondasız alınan idrarda

candida kolonizasyonu saptandı ise invaziv kandida enfeksiyonu açısından dikkate alınmalıdır.

b. Serolojik: Birçok fungal patojene spesifik antikor ve antijen testleri geliştirilmiştir. Ancak, genellikle tanıda sensitivite ve spesifiteleri çok yüksek değildir. Örneğin, *Candida* antijenlerine karşı geliştirilmiş olan Cand-Tec (Latex Aglutinasyon) sensitivitesi %70, spesifitesi %88 olarak bildirilmektedir. *Candida* Manan antijen (ELISA) ile sonuçların daha iyi olduğu bildirilmekle birlikte, hala araştırmalar devam etmektedir. Bugün hematoloji-onkoloji hastalarında *Candida* tanısı için rutin serolojik test yapılması önerilmemektedir (CIII). Aspergillozis tanısında ise antijen testlerinden galaktomannan (ELISA) ile yüksek sensitivite ve spesifite bildirilmektedir. Erişkin nötropenik hastalarda sensitivite %80-%100, spesifite ise >%90 bildirilmekte olup, pozitif prediktif değer %87.5 bulunmuştur. Ancak, çocuklarda yanlış pozitiflik erişkine göre daha yüksektir (%10-%44). Sensitivite ve spesifite değerleri ise %80 ve <%90 olarak bildirilmektedir. Aspergillozis tanısında, erişkin ve çocuk kanserli olgularda rutin antikor testi yapılmamaktadır. Ancak haftada iki kez galaktomannan antijen testi (ELISA) önerilmektedir (A II).

c. Histopatoloji: Mümkünse şüpheli lezyonlardan (deri, pulmoner, hepatik) biyopsi alınması önerilmektedir (AII). Doku örnekleri methamine-silver, PAS boyası veya immunohistokimyasal boyaları ile boyanır. Hepatosplenik kandidiyazis için abse veya granülomlar içinde candidanın gösterilmesi tanı koydurucudur. Ancak, hepatik alınan örneklerde histopatolojik tanı olasılığı, özellikle ampirik antifungal tedavi alan olgularda düşüktür. Aynı boyalar ile lezyon içinde Aspergillozis hifleri de gösterilebilir. *Aspergillus* ile *Cryptococcus neoformans*'ı birbirinden ayırd etmede özel boyalar (Mucicarmine Red) önerilmektedir. Pulmoner *aspergillus*'un pulmoner yataktan transkutanöz ince iğne aspirasyonu ile alınan örneklerde saptanma sıklığı %50-80 arasında değişmektedir.

d. Endoskopik: Diffuz pulmoner infiltrasyonda BAL örnekleri bronkoskopi ile alınabilir. Ancak, BAL ile tanı olasılığı %50'den düşük bildirilmiştir(BIII). BAL örnekleri 4 saat içinde çalışılmalı ve laboratuara 4C (özel soğutucu kaplarda) iletilmelidir(AIII). BAL ve bronkoskopi özel kılavuzlardaki önerilere göre yapılmalıdır. Tranbronşial biyopsi ve açık akciğer biyopsisi çok sınırlı hastada yapılabilir. Komplikasyonu yüksek ve tanı değeri düşüktür(CIII). Aspergillomalı olgularda ise kontraendikedir. Tedaviye dirençli özafajit veya gastrik ağrıda üst GIS endoskopisi önerilmektedir (AIII).

e.Radyolojik: Pulmoner infiltrasyon derin nötropenik olguların %10-%30'unda görülebilir. Bu infiltratlar 2/3 olguda ateşli ilk 5-7 gün içinde görüntülenebilir.Ancak, normal akciğer grafileri ile saptanabilme olasılığı %10'dur. Ancak, nötropenik persistan

ateşin ilk 1 haftasında çekilen HRCT ile aspergillozis efeksiyonuna özgü pulmoner infiltratların saptanma olasılığı yüksektir (%50)(AII). Kavitasyon ve tipik halo bulgusu sıklıkla hematopoietik düzelme sırasında görülür(BIII). Hepatosplenik kandidiyazisde merkezi hiperekoik çevresi hipoekoik olan lezyonlar US ile erken dönemde gösterilebilir(BII). Son yapılan bir çalışmada, US sensitivitesi %100, BT'nin sensitivitesi ise %96 olarak bildirilmektedir. Nörolojik semptomları olan hastalarda acil durumlarda BT önerilmektedir (B III). Ancak, MRI, serebral parankimi ve meninksleri göstermede daha sensitiftir (BIII). Paranazal sinüsleri görüntülemeye ise BT daha sensitiftir (DIII).

e. Moleküler yöntemler: PCR testinin antijen testlerinden daha sensitif (~%80) olduğu düşünülse de pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur. Ayrıca, yöntem ve standardizasyonu ile ilgili sorunlar vardır. Serum PCR ile çalışmaya en müsait örnektir. Diğer örnekler ile yapılan çalışmalar az sayıdadır. *Aspergillus* normal ortamlarda da bulunduğu için özellikle solunum sisteminden alınan örneklerdeki pozitiflik kolonizasyona da bağlı olabilir. Erken dönemde IA tanısını koymada, galaktomannan-antijen testi ile *Aspergillus* spesifik PCR testinin birlikte kullanımının faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca, yüksek riskli çocuklarda her iki testin sonuçlarına dayanarak ampirik fungal tedaviye başlanmasının aspergillusa bağlı mortaliteye olan etkisi araştırmaya açıktır.

Tedavi

Çocuklara ait veriler genellikle pediatrik olguları da içeren erişkin serilerinden elde edilmektedir. Genel tedavi prensipleri birbirine benzerdir. Ancak, her iki gurup arasında tedavi farklılıkları gösteren çok az çalışma vardır. Bu nedenle, çocuklarda daha fazla randomize çalışmalara gereksinim vardır. Kullanılan ilaçların çocuk doz ve yan etkileri Tablo 2'de verilmiştir. Şu anda geçerli olan yaklaşım ise aşağıda özetlenmiştir;

Invaziv kandidiyazis tedavisinde IDSA 2000 önerileri:

1. Santral venöz kateterin çekilmesi,
2. Hemodinamik olarak dengede olan olgularda flukonazol veya amfoterisin-B deoxycholate (D-AmB) ile tedavi,
3. Flukonazol tedavisi sırasında hemodinamisi bozulan olgularda veya kandidemi geliştirenlerde D-AmB'ye geçiş,
4. Flukonazol kullanımı için öneriler; Aspergillozis için düşük riskli olması veya aspergillozis şüphesi olmaması, tedavi biriminde azole direncinin olmaması, daha önce azole cinsi antifungaller ile profilaksi almamış olmak.
5. Lipid bazlı amfoterisin-B (L-AmB) kullanımı için öneriler:

-Transplant olmayan hastalarda: Serum Kr>2.5mg/dL veya Kr Klirens<30mL/dk veya serum Kreatinin düzeylerinin 2 kat artması

-Transplant hastalarında: Serum Kr>2mg/dL olması,

-D-AmB'ye intolerans

Kandidemi sağaltımında L-AmB (3mg/kg) ile D-AmB(0.5mg/kg) karşılaştırıldığında, benzer tedavi etkinlikleri olmasına karşın, L-AmB ile özellikle daha az toksik etki ve azalmış breakthrough fungal infec...

6. Refrakter olgularda caspofungin ve/veya vorikanozole önerilmektedir. Caspofungin ve D-AmB'nin 239 kandidemili olguda her ikisi ile elde edilen tedavi yanıtları benzer bulunmasına karşın (Caspofungin:%71.7, D-AmB:%62.8), caspofungin ile sistemik yan etkiler anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

- **IA sağaltımında öneriler**

İlk seçenek D-AmB:1-1.5mg/kg/gün IV'dir (B III). Tedaviye yanıt oranları ortalama %37(%14-%83) olarak bildirilmektedir. Lipozomal amphotericin-B preparatlarının (3-5mg/kg/gün) kullanımında, IDSA kılavuzundaki öneriler geçerlidir. Ancak, daha önce nefrotoksitesi olan olgular veya nefrotoksik ilaç kullananlarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. L-AmB ile tedavi edilen pediatrik olgularda tam veya parsiyel yanıt %50 civarında bildirilmektedir. Konvansiyonel AmB ile lipid bazlı AmB'nin karşılaştırıldığı randomize ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Lipid bazlı ilaçlar ile yüksek dozlara çıkılabilmemesine karşın, yüksek dozun (L-AmB:1mg/kg ile L-AmB:4mg/kg/g çocukları da içeren 87 olguda karşılaştırılmış) tedavi etkinliğini belirgin olarak artırmadığı prospektif bir çalışma ile kanıtlanmıştır.

İtrakonazol: Klinik olarak stabil olan olgularda uzun dönemde idame tedavisi olarak PO 200-600mg/g (Serum seviyesi:>0.5ug/ml tutacak şekilde) önerilmektedir (CIII).

Vorikonazol: Daha geniş spektrumlu bir triazol olup IA, Fusarium türleri, *Scedosporium*, kandida özafajiti ve kandidemilerde (*C.krusei* ve *C. glabrata* dahil) etkilidir. Erişkinlerde IA'de (SSS enfeksiyonları dahil) D-AmB'den daha etkili olduğu (Vorikonazol %52 hastada etkili iken D-AmB %31 hastada etkili bulunmuştur) için ilk seçenek olarak da önerilmektedir. Çocuklardaki veriler kısıtlı olmakla birlikte tedaviye tam yanıt oranları erişkinlerdeki gibi yüksek (%57) bildirilmektedir. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda çocuklarda eliminasyonunun lineer olduğu ve erişkinlere göre eliminasyon kapasitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çocuk dozu 3-4mg/kg/doz 12 saat ara ile önerilmekle birlikte tam doğru doz bilinmemekte ve yüksek dozlar ile (6-8mg/kg/doz 2x1) çalışmalar sürmektedir.

Tablo 2. Fungal enfeksiyonlarda kullanılan ilaçlar

	<i>Sınıf</i>	<i>Doz ve uygulama yolu</i>	<i>Klinik kullanım ve yan etki</i>
D-AmB	Polien	0.5-1.5 mg/kg/gün IV	Altın standart,. Doz sınırlayıcı yan etki renal toksisite (24sa. infüzyon öneriliyor).
Lipid bazlı AmB*	Polien	3-6 mg/kg/gün IV	Sistemik toksisite; D-AmB >> ABLC > L-Amb. Pahalı
Flukonazol	Triazol	400-800 mg/gün IV-PO	C.albicans etkili. Biyoyararlanımı yüksek. İyi tolere edilir.
Itrakonazol	Triazol	200 mg/ gün IV 400-600 mg/gün oral	Aspergillozis tedavisinde ikincil ilaç (idame ve profilaksi). Biyoyararlanımı değişken. Yan etki: Renal, karaciğer ve GIS
Vorikonazol	II. triazol	Yükleme:6 mg/kg/doz 2x1 4 mg/kg/doz 2x1	İnvazif aspergillozda primer tedavide öneriliyor Kandida, Fusarium ve scedosporium türlerine etkili, Zygomycetes etkisiz. Yan etki: Göz, karaciğer, deri toksisitesi
Posakonazol	II. triazol	PO (araştırma)	Aspergilloz ve zygomycetes etkin. Yan etki: GIS toksisitesi
Ravikonazol	II. triazol	IV-PO (araştırma)	Klinik deneyim az.
Kaspofungin	Ekinokandin	50 mg/m ² /gün IV	İnvazif kandidazide daha az toksik ama AmB ile etkinliği aynı. Aspergillozda etkin, tek veya kombine uygulanıyor. Zygomycetes ve kriptokokda etkisiz. Yan etkileri: Ateş, baş ağrısı, döküntü, GIS, Karaciğer
Anidulafungin	Ekinokandin	Çocuklarda doz? (araştırma)	Kandida ösefajitinde kullanılır. Yan etkileri: Tromboflebit, ateş, baş ağrısı, döküntü ve GIS
Micafungin	Ekinokandin	3 mg/kg/gün IV	Yüksek riskli hastalarda ve kandida ösefajitinde önerilir. Kandidemide araştırma halinde. Aspergillozda tek başına veya kombine verilebilir. Yan etki: İyi tolere edilir. GIS ve karaciğer toksisitesi.

Kaynaklar

1. Steinbach J.W. Pediatric aspergillosis disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24:358-64.
2. Ascioğlu S, Rex H.J, Pauw B, et al. Defining oppotunistic invasive fungal infection in immuncompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
3. Patterson F.T. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet.* 2005; 17:1013-25
4. Stevens A.D, Kan L.V, Jadson A.M. et al. Practice guidelines for disease caused by aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
5. Wingard R.J, Leather H. A new era of antifungal therapy. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2004; 10:73-90.
6. Ascioğlu S, Pauw B.E, Donnelly J.P. et al. Reliability of clinical research on invasive fungal infection: a systemic review of the literature. *Med Mycology;* 2001:35-40.
7. Klastersky J. Antifungal Therapy in patients with fever and neutropenia more rational and less empirical ? *N Engl J Med* 2004; 30:1145-1447.
8. Pappas G.P, Rex J.H, Sobel J.D. et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-189
9. Rosen P.G, Nielsen K, Glenn S. et al. İnvasive fungal infection in pediatric oncology patients 11 year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:135-140.
10. Cesaro S, Strugo L, Alaggio R, et al. Voriconazol for invasiv aspergillosis in oncohematological patients: a single center pediatric experience. *Supp Care Can* 2003; 722-727.
11. Walsh J. T, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:240-8.
12. Groll A.H, Kurz M, Schneider W, et al. Five year survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long term survival. Mycoses* 1999; 42:431-442.

Challenges in the Management of Febrile Neutropenia

Michael Ellis

University of United Arab Emirates, UEA

The majority of patients with febrile neutropenia and persistent febrile neutropenia are treated with broad spectrum antibiotics and/or antifungal agents without documentation of infectious etiology.

Historical evidence (Pizzo, EORTC, others) indicates that empirical treatment of persistent febrile neutropenia results in a reduction of emergent invasive fungal infections (IFI). Yet there is no doubt that the number of patients treated to prevent IFI is excessive, resulting in wastage of resources, antifungal drug side effects, suboptimal outcomes and drug-resistance.

Heightening clinical acumen (*Gerson*) was shown to lead to earlier diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis and underscores the importance of a thorough clinical evaluation of the febrile neutropenic patient. Risk factors for predicting IFI are clear but their application has not been validated to date.

Imaging with high resolution CT scanning of the chest to identify the halo sign has been an extra-ordinary helpful diagnostic tool enabling earlier specific diagnosis of IPA, early treatment and improved outcome from IPA (*Hauggaard*). Response with AmBisome treatment of such early cases can be confirmed with serial CT scanning.

Serological testing for galactomannan and glucan as well as PCR detection of fungal nucleic acid has been proven effective in the diagnosis of an IFI. However the application of these tools in real-time clinical practice has not been substantiated for reasons including variable sensitivity of detection, particularly with galactomannan and the exact meaning of a positive result. Examples will be provided to illustrate these concerns.

Conventional amphotericin B (CAB) is no longer the polyene preparation of choice for managing persistent febrile neutropenia. Attempts at reducing toxicity through saline loading, dopamine co-administration or continuous infusion have not been confirmed effective in trials. Lipid preparations and in particular liposomal amphotericin B (AmBisome) are much less toxic than CAB. AmBisome is superior to CAB in treating febrile neutropenia (*Walsh, Prentice*) and is superior to voriconazole (*Walsh*). A

review has indicated that the lipid preparations are generally more effective than CAB in treating many IFIs (*Ostrosky-Zeichner*). Fluconazole still has a place in the management of febrile neutropenia where the risk of an invasive mould is low and that local susceptibility data for *Candida* spp indicates that fluconazole's wide dosage range is most likely effective. However there are many other general issues of trial design, in particular what constitutes an endpoint, that qualify the conclusions from clinical trials.

Caspofungin has been reported to be as effective as AmBisome in managing febrile neutropenia (*Walsh*). However in this study concern has been generated over specific trial design issues including the use of azoles up to enrollment and inappropriately low doses of AmBisome in treating established IPA. There are also concerns over the limited spectrum of Caspofungin as well as the preservation of viable fungal elements following treatment (*Bow*). These concerns have recently been supported in a small open non-trial study where the efficacy of Caspofungin and AmBisome were compared in febrile neutropenia and IFI (*Ellis*). More breakthrough infections as well as increased mortality mainly due to IFI were found in the patients receiving Caspofungin. Breakthrough infections included fungi against which Caspofungin has no activity eg *Cryptococcus* spp.

A number of novel approaches to managing febrile neutropenia are being examined in clinical trials. One such study is investigating the use of early intermittent doses of AmBisome (10mg/kg day 1, 5mg/kg days 3 and 6) in managing neutropenic fever (*Ellis*). There are also efforts to identify febrile neutropenic patients more at risk from developing IFI. Some of these are biochemical such as pro-calcitonin assays. Others are examining existing serological markers are investigating how to optimise the information provide by such tests eg daily sampling, break points.

There is currently no clear strategy for the most effective use of an antifungal drug in a persistently febrile neutropenic patient. There are many choices for patient selection, antifungal drug selection and duration of treatment. Until a reliable approach can be ascertained, the classical stance of managing persistent febrile neutropenia with an antifungal agent covering as many possible fungal etiologies will remain current practice.

Management of Invasive Filamentous Fungal Infections

Helen Sambatakou
University of Athens, Greece

As the severely immunosuppressed population enlarges, there has been a concomitant rise in the numbers of fungal infections. Moreover, apart from the aspergillosis, a variety of new rare filamentous fungi have emerged as a new threat during the past decade. Hyaline septated filamentous fungi (*Fusarium* species, *Acremonium* sp, *Paecilomyces* sp, *Trichoderma* sp), dematiaceous septated filamentous fungi (*Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium* sp, *Bipolaris* sp, *Ramichloridium obovoideum*, *Wangiella dermatitidis*). Many of these emerging pathogens have limited virulence potential but a combination of severe immunosuppression, prolonged exposure to these environmental fungi, and clinical rather direct drug resistance can make these infections difficult to manage. An increasing number of different members of the class of zygomycetes are reported as causing lethal infections, despite aggressive medical and surgical interventions. There are little evidence-based data to support the new antifungal agents to treat these life-threatening filamentous fungi.

Amphotericin B has remained the drug of choice for all invasive fungal infections, including molds, in severely ill patients for more than 30 years. Although desoxycholate-AmphoB is characterized by a narrow therapeutic index, with the most serious effect being nephrotoxicity, lipid products aimed at an increased therapeutic index, allowing the use of high doses safely and without dose escalations, achieving **high** levels **early**, a very crucial issue, since early diagnosis and onset of effective therapy have been demonstrated to improve both patient outcome and survival.

In 2005, the broadening selection of antifungal drugs has increased and complicated the clinician's choices. Our therapeutic options in the management of filamentous fungi have been extended with the new broad-spectrum azoles, as new representatives of the azole family, and the echinocandins that have a totally different mode of action. However, these new compounds, although potentially constitute suitable alternatives, they have several limitations; propensity of azoles to interact with several usually co-administered drugs, dose adjustments for moderate hepatic failure and for the iv formulations, dose adjustments for renal failure. There are theoretical concerns about a possible antagonism between azoles and polyenes. Candins are a totally new class, acting by interference with the synthesis of chitin, an important cell-wall component, which results in lysis of the fungal cell. They have fungicidal activity against *Candida*

sp, including fluconazole-R species, but the FDA approval as a salvage, second line therapy for invasive aspergillosis (IA) was based on a small open non randomized study. Available only for iv administration, they have a narrow spectrum, however, *in vitro* data suggest a synergistic effect when candins are combined with polyenes.

A large randomized trial supports the use of voriconazole as a primary therapy for IA, comparing voriconazole with amphoB in patients with probable or definite aspergillosis, with a successful outcome in 52% and a better survival rate. Although the results of this study are encouraging for using voriconazole as a new alternative of polyenes, there are many concerns about the interpretation of the study.

Generally, there are widely differing amounts of information about new antifungal agents. Within the azoles, data remain scant about posaconazole and ravuconazole. Within the echinocandins, caspofungin has been more extensively studied in deeply invasive candidiasis and empirical therapy of febrile neutropenia. Efficacy of anidulafungin has been established only in esophageal candidiasis. Micafungin has been studied in prophylaxis of low-risk neutropenic patients.

Furthermore, apart from the difficulties to overcome the specific issues of each new drug, there is the larger issue of interpreting complex clinical trials, as it has been extensively reviewed in published articles and supplements of several journals.

In chronic forms of infections from filamentous fungi, in those who have been treated during the acute phase with high doses of iv L-AmphoB, azoles might be a favored option for maintenance therapy. In infections, however, unresponsive to high doses of L-AmphoB, the new compounds should be considered using as alternatives regimens or in combination, although the reversion of immunosuppression, along with surgical resection of localized disease in some emerging molds appear to be crucial components of a favorable outcome.

For more than 40 years the mainstay of treatment of rhinocerebral and pulmonary zygomycosis consists of surgery and prompt initiation of high doses of L-AmphoB; there is some evidence of posaconazole activity, but clinical studies are lacking to support this issue.

Many clinicians in the routine clinical practice, especially in hematology units, try combinations of antifungal agents for IA, although there is a discordance between *in vitro* and *in vivo* data. Combinations, although of some value in certain cases, are “budget destroyers” of unproven, at present, value.

Hematolojik Malignitelerde Yenilikler

Burhan Ferhanoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Son yıllarda hematolojik malignitelerde çok önemli gelişmeler dikkati çekmektedir. Özellikle prognoz ve tedavi politikalarını değiştirmemize neden olan bu gelişmeler Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Non-Lenfoblastik lösemi, Myelodisplastik Sendrom (MDS), Kronik Myeloid Lösemi (KML), Myeloproliferatif Hastalıklar, Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Kronik Lenfoid Lösemi (KLL), Multipl Myelom (MM) sırası ile özetlenecektir.

ALL'de Yenilikler

Philadelphia (Ph) kromozomu pozitif ALL, erişkin ALL lerin %20-30'unda görülür. Yaşla oran artarak 50 yaş üstünde pozitiflik %50 düzeyine yükselir. Bu hastalık grubunda Myeloid markerların (CD13,CD33) koekspresyonu daha siktir. Hastalığın tanı anında değil ancak tedavi aşamasında beyin zarlarını (meninks) tutma olasılığı yüksektir. Ph pozitif ALL özellikle ileri yaş, myeloid marker koekspresyonu ile giden prekürsör B ALL varlığında sorgulanmalı ve genetik testler yapılmalıdır. Olağan tedavi ile bu hastalarda uzun süreli yaşam şansı %10 civarında iken yeni tedavi seçenekleri ile prognoz belirgin olarak düzelmiştir. Kök hücre naklinin uzun süreli yaşam şansı yaratma olasılığı %22 dolaylarındadır.

Son yıllarda yeni tanı almış Ph(+) ALL lerde Imatinib (Glyveec) ile çeşitli kemoterapilerle kombine edildiğinde hastaların %50'sinde PCR negatifliği sağlanmıştır. Halen Ph (+) ALL lerde ideal tedavi kombinasyonun ne olduğu bilinmemektedir. Ancak kemoterapi + imatinib kombinasyonunun bu hastalığın seyrini değiştireceği anlaşılmaktadır.

Yaşlı hastalarda imatinib tek başına prednisolon ile kombine edilerek kullanıldığında hastaların %67'sinde remisyon sağlanmıştır.

Transplantasyondan önce imatinib kullanılan hastalarda hastalıksız yaşam şansı %76 ya yükselmiş ve hastalığın nüks oranında belirgin azalma olmuştur

Ph kromozomu (+) ALL lerde santral sinir sistemine ulaşan imatinib dozu çok düşük olduğundan (serum düzeyinin %1- 2'si) SSS profilaksisi ihmal edilmemelidir.

Bunun yanında faz I ve faz II çalışmalarda KML tedavisinde denenen yeni trozin kinaz inhibitörlerinin (AMN 107 ve BMS 354825) Ph+ ALL'lerdeki etkinliği ile ilgili pek az veri mevcuttur. Bu ajanların Ph+ ALL de potansiyel etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir.

Akut Nonlenfoblastik Lösemi

10-13 Aralık 2005 tarihinde Atlanta da yapılan ASH kongresinde en ilgi çeken ve "plenary session"da sunulan bir bildiri ANLL ile ilgili önemli bir gelişmeyi sunmakta idi. Dr. Anna van Rhenen tarafından ASH'de sunulan bu çalışmada ANLL tedavisine ışık tutacak lösemik kök hücre yüzeyinde C tipi leptin benzeri bir molekül-1(CLL-1) ün varlığı ile lösemik klonu ortaya koyacak önemli bir antijenin varlığı tanımlandı. Normal kök hücreden lösemik kök hücreye geçişi tanımlayabilmek için insan hematopoetik kök hücrenin izole edilmesi ve karakterize edilmesi gerekmektedir. AML olgularının çoğunda SCID Mouse modelinde kök hücre CD34+, CD38-(negatif) iken AML M3'te CD34 negatif olabileceği bilinmektedir. Yıllardan beri kök hücre araştırmacıları lösemik öncü hücrelerde normal kök hücrede prezante olmayan markerler aramıştır. Bazı veriler, IL-3 reseptörünün alfa zincirinde (CD 123 antijeni) böyle bir antijenin var olabileceğine işaret edilmiştir. Böyle bir antijenin tanımlanmasının gerek laboratuvar çalışmaları gerekse AML hastalarının tedavisinde çok yararlı olacağı bir gerçektir. Yapılan çalışmalar CLL-1 antijeninin çoğu AML'li hasta örneklerinde ekspresse ettiğini göstermiştir. Remisyonadaki hastalar ve normal kemik iliğinde CLL-1 antijeni ile boyanma olmazken AML li hastaların 77/89'unda boyanma gözlemlenmiştir. Boyama CD 123 ile kıyaslandığında lösemik klonda eşit ekspresyon gözlenirken CD123 ün rejenere olan kök hücrelerde de pozitif olduğu görülmüştür. Antijenin tedavi kararı (transplant endikasyonu, MRD+ hastalarda) ve antikor hedefleyen tedavi geliştirilmesinde önem kazanacağı tahmin edilmektedir.

MDS

WHO nun yeni MDS sınıflamasından sonra yayınlanan guidelinelar genel olarak suportif tedavi alan bu hasta popülasyonunda bazı sorulara net yanıtlar getirmiştir. Bunlardan biri hangi hastaya ve ne koşulda demir şelasyon tedavisinin başlanacağıdır. **Düşük-orta risk 1** MDS'lerde 20-25 üniteden fazla transfüzyon alan veya serum ferritin düzeyi 1500 mikrog/L olan hastalara desferroksamin tedavisi düşünülmelidir. Oral ajanlardan deferiprone ve ICL 670 in MDS de etkinliği ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir.

MDS'de hematopoetik büyüme faktörlerinin ekonomik boyutu bilinmektedir. Bu nedenle EPO ve G-CSF kullanırken yararlanabilecek popülasyonu tahmin etmek önem kazanmaktadır. Yeni Blood'ta yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada düşük risk MDS'lerde tedavi öncesi aylık transfüzyon gereksinimi <2 ünite olanlar ve serum EPO düzeyi <500 U/L olan hastaların eritropoetine daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir.

Myelodisplastik Sendrom tedavisinde kullanılan ajanlar içinde en önemli gelişme Lenalidomide (CC-5013) ile ilgilidir. Yeni yayınlanan çalışmalar özellikle 5q sendromlu MDS de Thalidomide analogu olan Lenalidomidin tedavide olağanüstü etkinliğini ortaya koymuştur. 12 (5q sendromlu) MDS'li hastadan 9'u tam yanıt olmak üzere 10'u Lenalidomi de yanıt vermiştir. Normal karyotipli MDS'te yanıt oranı %57'dir. Diğer karyotip anomalileri ile birlikte olan MDS'te ise yanıt oranı düşük olup 8 hastadan sadece birinde yanıt elde edilmiştir. Transfüzyon bağımlılığı Lenalidomid tedavisi ile ortadan kalkarken orta-ağır trombositopenili hastaların sadece 1/10'u tedaviye yanıt vermiştir. Yan etkileri içinde nötropeni ve trombositopeni önemli bir yer tutmakta olup hastaların %65'inde nötropeni ve %74'ünde trombositopeni ortaya çıkmıştır. Keza tedavi süresinde hastaların %58'inde tedaviye ara verme veya doz azaltma gerekmiştir.

MDS tedavisinde gen fonksiyonunun epigenetik modülasyonu ve tümör supressör genlerin yeniden ekspresyonunun artırılması önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla kliniğe girmiş iki ajandan biri DNA hipometilasyonunu sağlayan 5 azatytidine ve 5 aza-2 deoksitisidin olup her iki ajan orta-2 ve yüksek riskli MDS tedavisinde denenmiş ve yaşam süresini uzatıcı avantajı gösterilmemesine karşın yanıt 5 aza grubunda daha iyi bulunmuştur.

Bunun gibi histondeasetilasyonu da gen ekspresyonunda tıpkı DNA metilasyonunda olduğu gibi önemli rol oynamaktadır ve Histone deasetilaz aktivitesini arttıran bir ajan olan Valproik asit yüksek riskli MDS tedavisinde önemli bir ajan olarak dikkati çekmektedir.

KML'de Yenilikler

KML BCR-ABL füzyon gen aracılığı ile trozin kinaz aktivitesin süreklilik kazanması sonucu ortaya çıkan kronik lösemi türüdür. Son yıllarda bulunan imatinib mesilat (Glyveec) küçük spesifik BCR-ABL inhibitörü olup KML'li hasta tedavi protokollerinin tümüyle değiştirilmesine yol açacak kadar önemli gelişme sağlamıştır. KML nin standart tedavisi olmuştur.

İmatinib mesilat (IM) a yanıt hematolojik, sitogenetik ve moleküler düzeylerde olmaktadır (Tablo 1).Gerek yeni tanı konmuş KML de Glyveec in etkinliğini araştıran IRIS çalışması gerekse IFN yanıtı olmayan hastaları içeren KML çalışmasında kullanılan imatinib dozu 400 mg'dır. KML de progresyonsuz yaşamın çok net olarak BCR-ABL mRNA düzeyi ile paralel gittiği bir gerçektir. Tedavi ile 3.ayda tam hematolojik yanıt, 6.ayda minor sitogenetik yanıt, 12 ayda majör sitogenetik yanıt ve 18. ayda tam sitogenetik yanıtı ulaşılması hedeflenmektedir. Çoğu tam sitogenetik yanıtta hastada RT-PCR ile BCR/ABL pozitif bulunur ve ilacın kesilmesi nükse yol açar.

Tablo 1. KML'de yanıt tanımı

<i>Yanıt Düzeyi</i>	<i>Tanım</i>
Tam hematolojik yanıt	Normal kan değerleri, normal lökosit dağılımı Ekstramedüller hastalığın olmaması
Minimal Sitogenetik Yanıt	*%66-95 Ph-pozitif metafaz
Minor Sitogenetik Yanıt	%36-65 Ph-pozitif metafaz
Majör Sitogenetik Yanıt	%0-35 Ph-pozitif metafaz
Tam Sitogenetik Yanıt	%0 Ph-pozitif metafaz
Majör Moleküler Yanıt	≥3 log BCR-ABL mRNA de azalma
Tam Moleküler Yanıt	Negatif RT-PCR
En az 20 metafazın analizi ile	

Tablo 2. Yeni tanı almış KML'li hastalarda IRIS çalışması ile 24 ve 48 aylık takip sonuçları

	<i>CHR</i>		<i>MCR</i>		<i>CCR</i>		<i>PFS</i>	
Takip (ay)	24	42	24	42	24	42	24	42
Oran (%)	NR	98	88	91	79	84	96	94

CHR: tam hematolojik yanıt, **MCR:** majör sitogenetik yanıt, **CCR:** tam sitogenetik yanıt

PFS: progresyonsuz yaşam

Tablo 3. Yeni tanı KML'de imatinib altında progresyon

<i>Yıl</i>	<i>* Progresyon (%)</i>	<i>Akselere veya Blastik Faz</i>
1	3.4	1.5
2	7.5	2.8
3	4.6	1.6
4	2.3	2.2
ortalama	4.0	2

• tam hematolojik yanıt, majör ve komple sitogenetik yanıt kaybı ve akselere veya blastik faz a dönüşümü kapsar.

Imatinib altında KML de hastalık progresyonu bir klonun ilave genetik anormallik kazanması veya imatinib in bağlanması engelleyen spesifik mutasyon ile gerçekleşir. Bu durumda transplant için donörü olmayan veya diğer sağlık ve yaş gibi nedenlerle transplantasyon için uygun olmayanlarda yüksek doz imatinib veya alternatif ve daha güçlü Abl kinase inhibitörleri BMS-354825(dasatinib) veya AMN 107 gibi ajanların etkinliği araştırılmaktadır.

Tüm bu gelişmelerden sonra yeni tanı almış KML de sadece sokol skoruna göre kötü riskli ve allograft için iyi riskli (genç, HLA uygun donörü olan) hastalara transplant önerilmektedir.

Myeloproliferatif Hastalıklar

Myeloproliferatif Hastalıklar (MPH) tanımına; bilinen Kronik Myeloid lösemi (KML), Polisitemia vera (PV), Kronik İdiyopatik Myelofibroz (IMF) ve Esansiyel trombositemi (ET) dahil edilmekte iken son yıllarda WHO'nun Hipereozinofilik sendrom (HES), Kronik Nötrofilik Lösemi (KNL) ve Sistemik Mast Hücre hastalığı nı ilavesi ile 7 antiteyi içinde bulundurmaktadır. KML patogenezinin BCR/ABL onkogen ürünü olan disregüle trozin kinaz dan kaynaklandığının anlaşılmasından sonra diğer myeloproliferatif hastalıkların patogeneze yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

MPH da yıllardır bilinen sitokinlere anormal bir yanıtın var olduğu ve örneğin PV de Eritropoetin (Epo) yokluğunda dahi eritroid öncü hücrelerin proliferere olduğu bilinmektedir. Epo ve Epo reseptörü (EpoR) yanında bir başka trozin kinaz olan Januse Kinase (JAK2) de EpoR'a bağlandığı ve Epo'nun EpoR'a bağlanması ile aktive olduğu bilinmektedir. 2005 yılında 4 dergide birden yayınlanan veriler MPH patogenezinde bir başka kinaz; JAK2 somatik mutasyonunun sorumlu olduğu dökümanite edilmiştir. Her ne kadar EPO reseptöründe intrasellüler sinyal sistemi anlamına gelecek bir veriye rastlanmamış ise de Tip I hematopoetik sitokin reseptörleri olarak adlandırılan GM-CSF, G-CSF, TPO genleri araştırıldığında Jak/STAT sisteminin hematopoetik hücrelerin sinyalinde önemli rolü olduğu ve JAK2 geninde somatik missens mutasyonun konstitutiv trozin kinaz aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bir çalışmada PV'nin %97, ET'lerin %57 ve IMF lilerin %50 sinde JAK2 mutasyonu tespit edildiği, mutasyonun JAK 2 proteininde 617. kromozomda Valin in yerine Phenilalanin (Val 617 Phe) substitüsyonu tarzında olduğu gösterilmiştir. JAK 2 mutasyonunun gösterilmesi, MPH patogenezinin aydınlatmada önemli rol oynadığı gibi yakın bir gelecekte MPH'in yeni klassifikasyonu ve tedavisi açısından gelişmeler olacağı bir gerçektir.

Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Bilindiği gibi Avrupa ekolu erken evre Hodgkin Lenfoma (HL) lı hastaları Evre IA/IIA ve EORTC nin (Bulky hastalık, ESR>50mm/saat, Yaş>50, tutulu alan ≥ 4) veya Alman Hodgkin Lenfoma Çalışma Grubunun (Bulky hastalık, ESR>50 mm/saat, tutulu alan ≥ 4 ekstranodal hastalık) farklı belirlediği kriterlere göre iyi (favorable) veya uygun olmayan (unfavorable) prognostik erken evre olarak ayırmakta ve iyi prognostik grup 2 ABVD + tutulu alan RT uygun olmayan prognostik grup ise 4 ABVD + tutulu alan RT almakta idi. Bu tedavi modalitesi önce Milan grubunun sonra Vancouver ve nihayet Alman Hodgkin Lenfoma çalışma grubunun verilerine dayanmakta idi. Kombine tedavi ile erken evre hastaların nüks olasılığını azaltmak ve geç komplikasyonlar ve toksisiteyi minimumda tutmak hedeflenmektedir.

Son yıllarda Kanada NCI ve ECOG ın yaptığı ortak çalışmanın ilk 5 yıllık takip sonuçları 2005 yılında yayınlandı. Erken evre HH da radyoterapinin rolünü irdeleyen bu çalış-

ma Evre I/IIA ve non-bulky hastaları (Bu tanıma intraabdominal lenfadenomegalisi olan hastalar dahil edilmemiş sadece inguinal, femoral, iliak tutulumu olan hastalar alınmıştır) erken evre iyi prognostik (favorable) ve unfavorable (kötü) olmak üzere iki gruba ayırmış kötü prognostik hasta grubuna Yaş \geq 40, Sedimentasyon \geq 50mm/saat, \geq 4 tutulu alan ve miks sellüler veya lenfositten yoksun tip histoloji olmak üzere belirlenen kriterlerden herhangi birini taşıyan hastalar dahil edildi. İyi prognostik grup Subtotal Nodal Işınlama ve ABVD kemoterapisi olarak randomize edilirken 2 ABVD sonrası CR elde edilirse 4 ABVD ile elde edilmez ise 6 ABVD ile (CR +2 ABVD) tedavi sonlandırıldı. Kemoterapi kolu kötü prognostik hastalara da aynı şekilde uygulanırken kombine tedavi kolu (RT + KT) 2ABVD sonrası subtotal nodal ışınlamaya tabi tutuldu. Tablo 2'de görüldüğü gibi kombine kemoterapi ve tek başına kemoterapi yaşam süresi açısından bir farklılık oluşturmadığı dikkate alınarak tek başına RT içeren rejimler önümüzdeki yıllarda geri planda olacak izlenimi vermektedir.Şu anda oluşturulan tedavi politikası Tablo 3' te özetlenmektedir.

Tablo 2. Erken evre HH da ABVD (tek başına) veya yalnız Geniş Alan RT (iyi prognostik grup) veya kötü prognostik grup için ABVD tek başına veya 2 kurs ABVD+Geniş alan RT sonuçları

	ABVD	RT veya ABVD+RT	p
Hasta sayısı	196	203	
5 yıl PFS	87	93	0.006
5 yıl EFS	86	88	0.06
5 yıl OS	96	94	0.4

PFS: progresyonsuz yaşam **OS:** Total yaşam **EFS:** Olaysız yaşam

Tablo 3. Hodgkin lenfomada primer tedavi prensipleri

Evre	Bulky	IPFP skoru	Tedavi
IA, IIA	yok	uygulanamaz	ABVDX4 vs ABVDx2+ IFRT
B semptomlu Herhangi bir evre	yok	0-3	ABVD(min 6 maks 8)
B semptomlu Herhangi bir evre	yok	4-7	BEACOPP
Herhangi bir evre	pozitif	0-7	KT+ IFRT

IPFP skoru: International Prognostic Factors Project Score

Non-hodgkin Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Rituimab ın insanlarda uygulamasının yaklaşık 10. yılına varırken tüm B cell lenfomaların tedavisinin önemli bir komponenti olduğu kanıtlanmıştır. Rituximab ile il-

gili veriler bu süre içinde o kadar artmıştır ki 2005 Atlanta'da gerçekleşen Amerikan Society of Hematology (ASH) kongresinde eğitim amaçlı toplantıların biri 'CD20'yi hedefleyen Monoklonal Antikor Tedavisi' başlığı altında gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki tablo (3) Rituximab+ kemoterapi kombinasyonlarını içeren randomize çalışmaları ve sonuçlarını göstermektedir. Bütün literatür verileri dikkate alındığında Rituximab kullanım endikasyonları aşağıdaki koşullar için endikedir.

1. Kübrül B-hücre neoplazmlarda first line kemoterapi ile birlikte
2. Kemoterapi endikasyonu olan ve rituximab kullanılmamış indolen lenfomaların ilk tedavisinde
3. Folliküler lenfomada hızlı yanıtın gerekli olmadığı durumlarda tek ajan olarak ve uzamış tedavi programı içinde
4. Kemoterapiyi tolere edemeyecek hastalarda B hücre neoplazmlarında tek ajan olarak.

Endikasyonları sıraladığımız yukarıdaki koşullar dışında Rituximab ın uzun süreli kullanımı, Remisyon induksiyonunda rituximab almış hastalarda idame tedavisinde yeniden verilmesi, daha önce rituximab almış ve nüks etmiş hastalarda ikinci dize kemoterapi rejimlerine ilave edilmesini destekleyici doyurucu veriler yoktur (31).

Tablo 3. Rituximab içeren randomize çalışmalarda Olaysız Sağkalım

Hastalık	Araştırmacı	Ref.	KT	n	Tedavi endik.	Rituximab (-)	Rituximab (+)	p
Foliküler	Marcus	23	CVP	322	1.line	7 ay	27ay	0.0001
	Hiddemann	24	CHOP	567	1.line	30 ay	ulaşılmadı	<0.0001
	Herold	25	MCP	201	1.line	19 ay	ulaşılmadı	<0.0001
	Hagenbeck	26	CHOP	369	relaps	20 ay	47ay	0.03
	Dreying	27	FCM	67	relaps	20 ay	51ay	0.00003
DLBCL	Feuger	28	CHOP	399	1.line	13 ay	45 ay	0.00002
Mantle C.	Lenz	29	CHOP	122	1.line	14 ay	21 ay	0.013
	Herold	25	MCP	90	1.line	14 ay	20 ay	0.24
	Forstpointer	31	FCM	48	relaps	4 ay	8 ay	0

Rituximab'ın CD20 içeren lenfoid malignitelerde Antibody Dependant Selluler Sittoksiste (ADCC) ve Kompleman Dependant Sittoksiste (CDC) yolu ile tümör e karşı yok edici etki yarattığı bilindiğinden mevcut anti-CD20 nin molekül yapısında değişiklikler yaratarak immun yanıtı artıracak 2. jenerasyon monoklonal antikorlar geliştirilmeye başlanmış ve erken faz (I/II) araştırmalar sürmektedir. Aşağıdaki tablo 4'de geliştirilmekte olan monoklonal antikorları özetlemektedir.

Tablo 4. Klinik kullanım için geliştirilen yeni anti CD20 antikorlar

Ajan	Klinik araştırma alanı	Referans
HuMax-CD20(Genmab S/A)	Foliküler NHL,CLL,RA	32,33
IMMU-106(hA20)(Immunomedics,Inc)	NHL	34

Monoklonal antikorların radyoisotop eklenerek aktivitelerinin artırılması hedeflenmiş ve bu şekilde geliştirilen iki ajan; yitrium-90 ibritumomab tiuxetan ve iodine 131 tositumomab FDA dan nüks düşük-grade veya transforme NHLde kullanılmak üzere onay almıştır. Başlıca yan etkileri uygulamadan 4-8 hafta sonra ortaya çıkan kemik iliği baskılanmasına bağlı ve nadiren destek gerektirecek düzeyde sitopenilerdir.

Radyoimmunoterapötik (RIT) ajanlar kullanıldığında indolen veya transforme indolen lenfomalarda kemoterapiye rezistan hastalarda dahi uzun süren remisyonlar sağlanabilmektedir.

RIT ile rituximaba dirençli hastalarda dahi uzun süren remisyonlar sağlanabildiği gösterilmiştir.

Radioimmunoterapinin umut veren etkinliği ortaya konulunca daha erken uygulamalar ile tedavi etkinliğinin artacağı düşünülmüş ve I-131 tositumomab önce ilk veya ikinci nüks indolen veya transforme indolen lenfomlarda uygulanmıştır. Bu çalışmalarda yanıt oranı %76, tam yanıt %49 olup remisyon süresi 1.3 yıl bulunmuş ve hastaların %25 i; 2.6+ ve 5.2+ yıl süreyle remisyon durumunu sürdürmüştür.

Kaminski, folliküler NHL nın inisial tedavisinde I-131 içeren radioimmunoterapi uyguladığında yanıt %95, tam yanıt %75 hastada sağlanmış ve hastaların %80'i Bcl-2 negatif hale gelmiştir. Progresyonsuz yaşam 6.1 yıl olarak tespit edilmiştir. SWOG'un bir diğer çalışmasında 90 folliküler lenfomalı hastaya tedavi gereksinimi doğduğunda ilk dize tedavi olarak CHOP verilip bunu takiben I-131 tositumimab uyguladığında %67 hastada tam yanıt elde edilmiş ve 2 yıllık progresyonsuz yaşam %81 olarak bildirilmiştir.

RIT'nin bir diğer uygulama alanı kötü prognostik hastalarda otolog tarnsplantasyon RIT entegre ederek tedavi etkinliğini arttırmaktır. Bu konuda umut verici yayınlar dikkati çekmektedir

Tablo 5. RIT nin NHL tedavisinde değerlendirme alanları

- Kemoterapiye refrakter indolen veya transforme NHL
- Rituximab refrakter indolen veya transforme NHL
- İndolen lenfomada ilk dize kemoterapi+RIT
- İndolen lenfomada ilk dize Rituximab+RIT kombinasyonları
- DLBCL ilk dize kombine kemoterapi+ RIT
- Mantle cell lenfomada kombinasyon kemoterapisi + RIT
- Otolog kök hücre transplantasyonunda RIT+ kemoterapi

Agresif Lenfomalar

DBBHL ta tedaviye yanıtın tahmini açısından International Prognostic Index (IPI) yıllardır kullanılmaktadır. Ancak zaman zaman prognozu belirlemede yetersiz kalması nedeni ile farklı prognostik parametrelerin rolü üzerinde durulmaktadır. Bunlar içinde önemli çalışmalardan biri fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan PET'in önemini ortaya koymuştur. PET lenfomalarda komplet remisyon tanımında zorunlu kılınmış ve aynı zamanda tedavinin erken evresinde PET'e yanıtın prognozu belirlemede önemli rolü olduğu ortaya konmuştur. Kostakoglu'nun yaptığı ve 1 kür tedavi sonrası NHL ve Hodgkin Lenfomalı hastaların PET ile değerlendirmeye alındığı çalışmada PET negatif olan 17 hastanın hiçbiri nüks etmezken PET + olan 10 hastadan 9'u ortalama 2 ay içinde nüks etmiştir. Erken PET'in negatif prediktif değeri (NPV) %100, Pozitif Prediktif Değeri (PPV) %90 ve spesifitesi %94, tüm veriler dikkate alındığında doğruluk oranı %96 olarak bulunmuştur. Ancak erken evrede önemli bilgi elde ettiğimiz bu sonuçlara göre tedavinin nasıl modifiye edileceği konusunda henüz bir konsensus yoktur.

Bilindiği gibi IPI skorundan bağımsız olarak lenfomaları etkileyen önemli bir prognostik gösterge mikroarray yöntemidir. Alizadeh ve ark.larının lymphochip cDNA mikroarray kullanarak DLBCL yı Germinal Center B (GCB) ve Aktive B cell (ABC) tipinde iki farklı prognostik gruba ayırmış ancak günlük uygulamaya giremeyecek bu yöntem daha sonra doku mikroarray yöntemi ile basitleştirilerek rutin uygulamaya konulabilecek kadar basitleştirilmiştir.

T cell lenfomalardan Periferik T cell lenfomalar için, lenfomalarda genel olarak kullanılan IPI skorunun biraz modifiye edilerek (yaş, performans skoru, LDH ve kemik iliği tutulumu) 4 değişkene dayalı prognostik model in geliştirildiğini görüyoruz

Kronik Lenfoid Lösemi Tedavisinde Yenilikler

Kronik Lenfoid Lösemi (KLL) tanısı alan bir hastada evresine göre tanıdan itibaren ortalama 2 ile 10 yıllık bir yaşam süresi söz konusudur. Bilindiği gibi Binet ve Rai evreleme sistemleri (lenfadenopatinin yaygınlığı, splenomegal ve hepatomegalinin

varlığı, anemi ve trombositopeni olup olmaması) hasta prognozunu belirleyen kriterlerdir. Ancak özellikle erken evrede bu prognostik parametrelerin bireysel prognozu belirlemede yetersiz kaldığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle KLL de hastalık evresinden bağımsız prognozu belirleyen parametreler geliştirilmiştir. Bu parametreler aşağıdaki Tablo 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6. KLL de hastalık evresinden bağımsız prognozu belirleyen kriterler.

Parametreler

Kromozom 13 aberrasyonu 13(13q-) 11(11q-)ve 17 (17p-)
KLL hücrelerinde sitoplazmik ZAP 70
KLL hücrelerinde CD38 ekspresyonu
Lenfosit sayısının iki katına çıkma zamanı (lenfosit doubling time)
Serum Beta2 mikroglobulin konsantrasyonu
Serum solubl CD23 düzeyi
Serum timidin kinaz aktivitesi
İmmunglobulin VH gen bölgesinin somatik hipermutasyonu

KLL tedavisinde yıllardır Fludarabin tek ajan olarak nüks veya ilk dize tedavide kullanılmaktadır. Alman KLL grubunun yeni yayınlanacak olan prospektif çalışmasında Fludarabin (F), Fludarabin+Cyclophosphamide (FC) kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tam yanıt oranı, total yanıt, median yanıt süresi, olaysız sağkalım açısından FC lehine istatistiki anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 22 aylık median gözlem süresince henüz median total yaşam açısından bir farklılık gözlenmemiştir. FC ile daha fazla nötropeni ve trombositopeni gelişmiş ise de ciddi enfeksiyon sayısında artış olmamıştır

Rituximab'ın KLL tedavisinde beklenenin aksine kemoterapi ile kombinasyonunun çok etkili olduğu yeni tespit edilmiş gelişmelerdendir. CALGB retrospektif analiz ile fludarabine +Rituximab (FR) ile tedavi ettiği hastaları sadece Fludarabin (F) ile tedavi ettikleri ile karşılaştırdığında FR alanların PFS ve OS (progresyonsuz yaşam ve total yaşam) açısından avantajlı olduğunu göstermiştir. MD Anderson kanser merkezinin yürüttüğü faz II çalışmaya 224 tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 224 hasta alınarak Rituiximab (R)+FC uygulandığında %71 tam yanıt ve %95 hastada yanıt alınmış ve tarihi kontrol ile karşılaştırıldığında total yaşam daha uzun bulunmuştur.

Bütün bu veriler ışığında R+F+C kombinasyonunun KLL tedavisinde önemli bir aşama olduğu söylenebilir.

KLL tedavisinde bir başka yeni ajan alemtuzumab olup monoklonal anti CD52 ye yönelmiş antikordur. Alemtuzumab ın özellikle kötü prognostik kromozom 11, kromozom 17 delesyonu ve p53 mutasyonunda etkin olması bu özelliğe sahip hastalarda

öncelikle seçilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Alemtuzumab ın KLL tedavisinde konsolidasyon amaçlı kullanılabileceğini ve bu tedavi ile moleküler remisyon sağlanabileceğini düşündüren iki çalışma vardır. Bunlardan biri Alman KLL çalışma grubunun verileri olup Fludarabin kemoterapisi alan hastalar tedavi bitiminden 3 ay sonra Alemtuzumab konsolidasyonu almak veya izlenmek üzere randomize edilerek takibe alındığında, sonuçlar konsolidasyon alanlar lehine sonuçlanmış ancak yüksek enfeksiyon riski nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Kemoterapi tamamlanmasından daha geç (6 ay) konsolidasyona başlayan MD Anderson kanser merkezi çalışmasında ise enfeksiyon riski daha düşük bulunmuş ve hastaların %38 de moleküler remisyon sağlanmıştır. Bu veriler Alemtuzumab ile konsolidasyonun KLL tedavisinin eradikasyonunda bile rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bütün bu verileri dikkate alan Alman KLL çalışma grubu Binet evre A hastaları 4 prognostik parametreye göre tedaviye başlama (FCR) veya izlem olarak randomize etmekte (uygun olmayan sitogenetiğe sahip olma, unmutated IgVH varlığı, serum timdin kinaz aktivitesinin yüksek olması, kısa lenfosit doubling time) ve yüksek riskli hastada erken tedavinin yararını araştırmaya çalışmaktadır. İleri evre (Binet B,C) hastaları ise fizik performansları ve yaşları yanında kreatinin klirensinin (>70ml/dk) iyi olup olmamasına göre iyi performanstaki hastaları FC ve FRC arasında randomize etmekte iyi olmayanları ise modifiye Fludarabin rejimi ile (30mg/m² D1,3,5 günler) tedavi etmektedir. Buna karşı evre ne olursa olsun 17p- delesyonu veya p53 mutasyonu olan hastalara Alemtuzumab ile tedavi önerilmektedir.

Multipl Myelom Tedavisinde Yenilikler

Multipl Myelom (MM)da bildiğimiz prognostik parametrelere yeni yayınlanmış ve Uluslararası Evreleme sistemi adını verdiğimiz basit bir evreleme sisteminin katıldığını görüyoruz. Evreleme sisteminde rol alan iki parametreden biri Albumin diğeri ise Beta2mikroglobulindir. Evre I hastalar Beta2 mikroglobulin düzeyi < 3.5 mg/L ve albumin düzeyi ≥ 3.5 g/dl olan hastalar (ortalama yaşam 62 ay), Evre III; Beta2 mikroglobulin ≥ 5.5 mg/L olan hastalardan (ortalama yaşam 29 ay) ve evre II (evre I veya III dışında kalanlar) hastalardan oluşmakta olup ortalama yaşam 44 ay bulunmuştur.

Son yıllarda MM tedavisinde çok sayıda yeni ajan geliştirilmiştir. Yeni ajanların MM tedavisine özellikle hasta yaşam süresi açısından katkıda bulunacağı düşünülmekle birlikte ekonomik bilançosu çok yüksek olan bu ajanların yaşam süresini ne kadar arttıracığı önemli bir merak konusudur. Bu çalışmalarda (özellikle randomize olan) yeni ajanların (Thalidomide, Thalidomide analogu; Revlimid ve Bortezomib) aslında etkinliği optimal olmayan yüksek doz Deksetason ile karşılaştırılmış olması çalışmaların tenkit edilen yanlarıdır. Keza bazı çalışmalarda (örneğin Bortezomib) toksisite karşılaştırılırken trombositopenik ve nörotoksitesi olmayan hastaların ça-

lışmaya alınması ilacın toksisitesini değerlendirme açısından selection bias oluşturmaktadır. Bütün bu olumsuz yanlarına rağmen yeni ajanların MM gibi prognozu ciddi bir hastalığın seyrini ve tedavi politikalarımızı değiştirecek gte olduğunu belirtmek doğru olacaktır.

Rajkumar ve ark.larının çalışmasında yeni tanı almış ve transplantasyona aday MM'li hastalarda Thalidomide+Dexametason kombinasyonu tek başına deksametason ile karşılaştırılmış ve yanıt oranında belirgin avantaj sağlanmasına karşın derin ven trombozu sıklığındaki artış (%18 e karşı %3) trombozu önlemek için profilaksi yapma gereğini ortaya koymuştur.

Bortezomibe, proteosom inhibitörü olarak sınıfında ilk örnek ajan olup nüks ve refrakter hastalardaki tedaviye yanıtı Dexametason ile yapılan randomize çalışmalar ile kanıtlanmış ve çalışmanın sonuçları 2005 yılında NEJM'de yayınlanmış bir ajandır. Nüks olgularda etkinliği gösterildikten sonra Bortezomib MM tedavisinde ilk ajan olarak çeşitli kombinasyonlar içinde yer alarak etkinliği soruşturulmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda yanıt %75-100 ve komplet remisyon %20-30a varmakta ve daha sonraki aşamada toplanan kök hücre üzerine olumsuz etkisi görülmemektedir.

Thalidomid analogu olan Lenalidomid relaps ve refrakter hastalarda etkinliği ortaya konmuş bir diğer ajandır. 2005 ASH kongresinde "planery session"da sunulan bildirilerden biri olan çalışmada relaps ve refrakter MM da Lenalidomid deksametason kombinasyonunun, deksametason'un tek başına kullanımına göre avantajı ortaya konmuştur.

Kaynaklar

1. The Novel AML Stem Cell Associated Antigen CLL-1 Discriminates between Normal and Leukemic Stem Cells. Anna van Rhenen, Nicole Feller, Angele Kelder, Guus Westra, Lex Bakker, Gert Ossenkoppele, Gerrit Jan Schuurhuis, Amsterdam, Nedherland and Leiden, Nedherlands, Blood, 2005.
2. Thomas D, Faderi S, Cortes J, et al. Update of the hyperCVAD and imatinibe mesylate regimen in Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL) (abstract) Blood. 2004; 104:Abstr. 2738.
3. Towatari M, Yanada M, Usui N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinibe can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR- ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2004; 104:3507-3535.
4. Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005; 105:3449-3457.
5. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. US MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003; 120:187-200.

6. Tekranchi R, Invernizzi R, Grandien A, et al. Aberrant mitochondrial iron distribution and maturation arrest characterises early erythroid precursors in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005 March 8 (epub ahead of print).
7. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-557.
8. List AF, Dewald J, Bennett et al. Hematologic and cytogenetic (CTG) response to lenalidomide (CC-5013) in patients transfusion-dependent (TD) myelodysplastic syndromes (MDS) and chromosome 5q31.1 deletion: results of the multicenter MDS-003 study (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:abstract nb 5.
9. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004; 104: 1266-1269.
10. Silver R, Talpaz M, Sawyers CL, et al. Four years follow up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials (abstract) *Blood*. 2004; 104: 11a.
11. Guilhot F for the IRIS study group. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long-term benefit for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) treated with imatinib (IM) therapy: update from the IIS Study (abstract) *Blood*. 2004; 104:10a.
12. Sawyers C, Shah M, Kantarjian H, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses in Imatinib-Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with the Dual SRS/ABL Kinase Inhibitor BMS-354825: Results from a Phase I Dose Escalation Study (abstract). *Blood* 2004; 104:4a.
13. Giles F, Kantarjian H, Wassmann B, et al. A Phase I/ II Study of AMN 107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, on a continuous daily dosing schedule in adult patients (pts) with imatinib-resistant advanced phase chronic myeloid leukemia (CML) or relapsed/refractory Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphocytic leukemia (ALL) (abstract) *Blood* 2004; 104:10a.
14. Kantarjian H, Talpaz M, O' Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome -positive chronic phase myeloid leukemia *Blood* 2004; 103; 2873-2878.
15. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK 2 in human myeloproliferative diseases. *Lancet* 2005; 365:1054-1061.
16. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. Prepublished on March 24, 2005, as DOI 10.1016/2005; 03.023.
17. James J, Ugo V, Le Couedic JP, et al. Unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature*, Pre-published on March 27, 2005 as DOI 10.1038/nature 03546.
18. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352:1779-1790.
19. Bonfante V, Viviani S, Devizzi L, et al. Ten years experience with ABVD plus radiotherapy: Subtotal nodal (STN) vs involved field (IFRT) in early-stage Hodgkin's disease (abstract) *Proc Amer Soc Clin Oncol*. 2001; 20:281a.
20. Klasa RJ, Cnoors JM, Fairey R, et al. Treatment of early stage Hodgkin's disease: Improved outcome with brief chemotherapy and radiotherapy without staging laparotomy (abstract) *Anal Oncol*. 1996; 7 (suppl 3):21 (abstract 67).

21. Tesch H, Sieber M, Ruffer JU, et al. 2 cycles of ABVD plus radiotherapy is more effective than radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease-interim analysis of the HD7 trial of the GHSG (abstract 2001) *Blood*.1998;485a.
22. Meyer RM, Gospodarawicz MK, Connors JM, et al. Randomised comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited -stage Hodgkin' lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23.
23. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first -line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423.
24. Hiddeman W, Forstpointer R, Kneba M. et al. The addition of rituximab with chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: results of two prospective randomised studies of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) (abstract) *Blood*; 2004: 104: 50a.
25. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Rituximab plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone (R-MCP) is superior to MCP alone in advanced indolent and follicular lymphoma- results of a phase III study (OSH039) (abstract) *Ann Oncol* 2005; 16: 51. Abstract nb 060.
26. Hagenbeek A, Van Glabbeka M, Teodorovic I, et al. The role of rituximab maintenance treatment in relapsed follicular NHL: in interm analysis of the EORTC randomised intergroup trial (abstract) *Ann Oncol* 2005; 16: v52 Abstract nb 061.
27. Dreyling M, Forstpointer R, Ludwig W, et al. The addition of rituximab to fludarabine combination (R-FCM) significantly improves remission rates and overall survival in recurrant follicular as well as mantle cell lymphoma-follow-up of a prospective randomised trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) (abstract) *Ann Oncol* 2005; 16: 110 Abstract nb 252.
28. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma : a sudy by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:1-10.
29. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, and Prednisolone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomised trial of the German Low grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol* 2005; 23:1984-199.
30. Forstpointer R, Dreyin M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomised study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:3064-3071.
31. Michele Ghilmini. Multimodality Therapies and Optimal Schedule of A Antibodies: Rituximab in Lymphoma as an Example. *Hematology* 2005. American Society of Hematology Education Program Book. 321-327.
32. Teeling JL, French RR, Cragg MS, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004; 104(6):1793-1800.
33. Hagenbeek A, Plesner T, Walewski, et al. A novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody. First clinical results from ongoing phase I/II trial in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma (abstract) *Ann Oncol*. 2005; 16(S5):abstract 114.
34. Stein R, Qu Z, Chen S, et al. Characterization of a new humanised anti-CD20 monoclonal antibody. IMMU-106, and its use in combination with the humanised anti-CD2 antibody epratuzumab for the therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:2868-2878.

35. Kaminski MS, Zelenetz AD, Pres OW, et al. Pivotal study of iodine I131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3918-3928.
36. Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase ½ study. *Blood* 2004; 103:4429-4431.
37. Witzig TE, Finn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3262-3269.
38. Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, et al. Tositumomab and Iodine I-131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1469-1479
39. Kaminski MS, Tuck M, Ester J, et al. I-131 tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352:496-498.
40. Pres OW, Unger JM, Brazier RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma. Southwest Oncology Group Protocol S 9911. *Blood* 2003; 102(5):1601-1612.
41. Vose JM, Bierman PJ, Enke C, et al. Phase I trial of iodine 131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:461-67.
42. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nuc Med* 2002; 43:1018-1027.
43. Michael Hallek: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): First-Line Treatment 2005. American Society of Hematology Education Program Book. 285-291.
44. Eichhorst B, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; in press.
45. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105:49-53.
46. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early result of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:4079-4088.
47. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103:3278-3281.
48. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T cell lymphoma unspesified (PTC-U): a new prognostic model from a retrospective multicenter clinical study. *Blood* 2004; 103(7):2474-2479.
49. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 20: 3412-3420.
50. Rajkumar SV, Blood E, Vesola DH, et al. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (abstract). *Blood* 2004; 104:63a.
51. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MS, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
52. Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results of a phase 3 study (MM-010). Meletios A, Dimopoulos, Andrew Spencer, Michael Attal et al. *Blood* 2005; 106; abstract nb 6.

İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Erken Tanı ve Tedavi

Esin Şenol

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İnvazif fungal infeksiyonlar (IFI), bağışıklık sistemi baskılanmış, özellikle de nötropenik kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda IFI insidansında artışa ek olarak bu infeksiyonların epidemiyolojisinde de değişim dikkat çekmektedir.

Profilaktik ve empirik tedavi yaklaşımları gibi geleneksel tedavi yöntemleri ile beklenen tedavi etkinliklerine ulaşamaması tedavide farklı yaklaşımların gündeme gelmesine neden olmuştur. Yüksek riskli hastalarda profilaksi *Candida* spp. neden olduğu IFI'ların insidansını azaltmakta ancak *Aspergillus* spp. ile gelişen IFI için etkili olmamaktadır. Diğer taraftan empirik tedavi ile ateş etyolojisi aydınlatılana kadar geniş bir hasta grubunun böylece henüz infekte olmayanların da tedavi edilmesine neden olurken kanıtlanmış infeksiyon tedavisinin beklenmesi de geç ve düşük etkinlikte tedaviye yol açabilmektedir. Özellikle invazif olmayan, hızlı yeni tanı yaklaşımları ile bu hastalarda erken tanının mümkün olduğunu gösteren yayınlar pre-emptif tedavi yaklaşımını gündeme getirmiştir.

Bu yaklaşım, en yüksek riskteki hastaların hedeflenmiş tedavisini olanaklı kılarken, infekte olmayan hastaların da gereksiz yere antifungal tedavi almaları ve bu ajanların toksisitesine maruz kalmaları önlenmiş olacaktır.

Son yıllarda erken tanı için umut veren invazif-olmayan yöntemlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Çalışılan farklı yöntemler arasında PCR gibi moleküler testleri, lateks aglütinasyon, ELISA gibi antijen tanımlama yöntemleri, β -D-glukan konsantrasyon testleri ve YRBT ile radyolojik incelemeler bulunmaktadır. Çeşitli gruplar, erken tanı testleri ile ilgili validasyon çalışmaları ve bu testler kullanılarak başlanan pre-emptif tedavi yaklaşımlarının etkinliğine ilişkin çalışmalar yürütmektedir.

Örneğin, Maertens ve ark.larının yüksek riskli hastalarda yaptığı, iyi tanımlanmış, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin tanımlandığı böyle bir çalışmada; EIA ile galaktomannan ve YRBT incelemeleri sonucu pre-emptif tedavi verilmesinin, empirik tedavideki gereksiz tedavi maliyeti ve toksisitesini önlediğini, ancak *Aspergillus*-dışı küf mantarı infeksiyonlarının atlanabileceğini göstermiştir.

Şu anda erken tanı ve pre-emptif tedavi yaklaşımları ümit verici görünmektedir. Ancak bu yöntemlerin tedavideki ve prognozdaki etkinliklerini prospektif olarak değerlendiren geniş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Erken Antifungal Tedavi

Georg Maschmeyer

*Professor of Internal Medicine Chief, Dept. of Hematology and Oncology Klinikum Ernst von Bergmann
Potsdam, Germany*

İnvaziv fungal infeksiyonlarda (IFI) sonuç, erken tanı ve hızla başlanan antifungal tedaviye bağlıdır. İnvaziv aspergillozun (IA) tedavisinde vorikonazol kullanılan çok merkezli geniş bir çalışmada, primer tedavi kurtarma tedavisinde vorikonazol kullanılmasından daha faydalı bulunmuştur (Denning et al 2002). Amfoterisin B ile vorikonazolü karşılaştıran randomize bir çalışmada (Herbrecht et al 2002), amfoterisin B'nin etkisiz olduğu yerde başka bir tedaviye geçiş için zaman kaybedilmesi daha sonra telafi edilememiştir (Patterson et al 2005).

Buna karşın infeksiyonun erken evrelerinde, çok nadiren histolojik ve/veya mikrobiyolojik kanıt elde edilebilir. Varsayılan IA' u olan hastalarda antifungal tedavi klinik bulgular ve risk değerlendirmelerine göre (pre-emptif tedavi) yapılmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu yada çok kesitli BT' lerle birlikte kullanılan aspergillus galaktomannan, D-glukan veya fungal PCR taraması gibi kültür sonucuna dayalı olmayan testler de IA erken evrelerinde pre-emptif tedavinin başlatılmasına yardımcı olabilir. Bu tanı yöntemleri invaziv yöntemlerin yerini almamakta, primer tedaviden faydalanacak olan ancak IFI' nu gösteren bulguların olmadığı yüksek riskli hastaları tanımlamaktadır. Prospektif, çift kör, randomize IDEA çalışmasında, febril nötropenik yüksek riskli kanser hastalarında doğru antimikrobiyal tedavide, PCR' a dayalı yaklaşımla vorikonazol kullanımı araştırılmaktadır.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Mantar İnfeksiyonları

Doç. Dr. Gökhan Aygün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Mantar infeksiyonları, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) son yıllarda artış eğilimindedir. Tüm nozokomiyal infeksiyon izlem sistemleri *Candida* spp. başta olmak üzere mantar infeksiyonlarındaki artışa dikkat çekmektedirler. *Aspergillus* cinsi küf-ler, özellikle immunsupresif hastalarda önemli etkenler olarak dikkati çekmekteyken son yıllarda YBÜ için önemli bir etken konumuna gelmiştir. *Aspergillus* cinsi mantarlar ile YBÜ’nde gelişen pnömoni kronik akciğer hastalıkları, steroid kullanımı ve siroz gibi daha önce tanımlanmayan hasta gruplarında belirlenmeye başlamıştır. *Candida albicans*, YBÜ’nde en sık belirlenen fungal etkindir fakat son yıllarda non-albicans kandida türlerinde artış dikkat çekicidir. Non-albicans kandida artışı aynı zamanda antifungal direnci ve artmış komplikasyon ve mortaliteyi de beraberinde getirirken bu artışın en önemli nedeni önceden antifungal kullanımı olmaktadır. Önceki flukonazol kullanımı *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* gelişimine zemin hazırlarken önceden amfoterisin-B kullanımı *C. lusitanae*, *C. glabrata* infeksiyonuna zemin hazırlar. *C. tropicalis* nisbeten daha virulan kabul edilmekte tek bir bölgede bile kolonizasyonu saptandığında anlamlı kabul edilmesi önerilmektedir. *C. parapsilosis* ise kateter kaynaklı, intravenöz sıvılarla ortaya çıkan infeksiyonlarda ve YBÜ’nde saptanan salgınlarda başlıca etken olarak dikkat çekmektedir. Tüm bu bilgiler YBÜ infeksiyonları ile uğraşan mikrobiyoloji laboratuvarlarında kandidaların tür düzeyinde tanımlanabilmesi ve erken antifungal duyarlılığının saptanabilmesi gerektiğini göstermektedir.

YBÜ’nde mantar infeksiyonlarının artışı riskli hastaların artışı ve YBÜ teknolojisindeki artışla açıklanabilir. Antibiyotik kullanımı, intravasküler kateter varlığı, total parenteral beslenme, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorunun kötülüğü, peritonit, pankreatit varlığı, malinite olması, daha önce yapılan cerrahi girişimler en iyi bilinen risk faktörleridir. Yapılan araştırmalar YBÜ’nde kandida kolonizasyonunun sistemik infeksiyonlar için önemli bir risk olabileceğini, özellikle birden çok anatomik bölgede kolonizasyon belirlenmesinin önemli bir uyarı olması gerektiğini göstermiştir. *Candida* spp. infeksiyonları genelde endojen infeksiyonlar olsa da sağlık çalışanlarının elleri ile hastalara bulaşabildiği, kontamine ekipman ve sıvılar ile salgınlar oluşabileceği de bulunmuştur. *Aspergillus* cinsi mantarlar ise genelde bir kaynaktan çok sayıda hastaya bulaşabilir ve salgınlar izlenebilir. Bir transplantasyon YBÜ’nde hasta yarasından bakım ve pansuman sırasında hava yoluyla yayılarak diğer hastalara bulaşabildiği de gösterilmiştir.

Mantar infeksiyonlarında klinik bulgular çoğunlukla tanısal değildir. En iyi tanı metodu histolojik örneklerde mantar elemanlarını gösterebilmektir. Klinik bulgular arasında antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş, pnömoni ve sepsis bulguları varlığında etkenin herhangi bir mantar olabileceği düşünülmelidir. Kan kültürleri tüm derin mantar infeksiyonu şüpheli hastalardan alınmalıdır. *Aspergillus* cinsi mantarlar nadiren kan kültürlerinde izole edilebilirken küfler arasında sistemik hastalık yaptığında en sık *Fusarium* türleri kan kültürlerinde saptanabilir. “Lysis-centrifugation” mantar izolasyon oranını arttırabilecek bir yöntem olarak önerilse de teknik zorlukları kullanımını kısıtlamaktadır. Kan dışı steril dokularda (beyin-omurilik sıvısı, perikard, doku biopsileri,...) kandida saptanması da anlamlıdır. Diğer flora bulunan bölgelerde kandida saptanması yoruma açıktır. Solunum sistemi örneklerinde kandida saptanması özellikle ventilatör tedavisi gören hastalarda büyük olasılıkla kolonizasyona işaret etmektedir. Kandidüri varlığında klinik bulgular yokken infeksiyon tanısı konması pek olası değildir. Antikor, antijen testleri ve moleküler biyolojik testlerin YBÜ’nde kullanılabilirlikleri deneme aşamasındadır.

YBÜ’nde antifungal profilaksi sadece seçilen hastalarda faydalı bulunmuştur. Persistan intestinal perforasyonu olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu, olasılıkla pankreas transplantasyon hastalarında profilaksi faydalı bulunmuştur. Antifungal profilaksi bazı önemli sorunları da beraberinde getirmiştir. Azol türevleri son derece güvenli ve etkin bulunmuştur fakat uygulama ciddi bir direnç geliştirme riski taşımaktadır. Poliyen antifungallerde direnç riski çok az olmakla beraber toksisite riski ve lokal uygulamada yeterince etkin olamamak gibi riskler taşımaktadır. Ekinokandinlerin güvenli olduğu bilinmekle beraber profilaktik uygulama sonucu direnç gelişme riski bilinmemektedir. Bu uygulamanın ayrıca maliyeti arttırdığı da akla gelmelidir. Sistemik fungal infeksiyonların önlenmesinde en uygun yaklaşım antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve antibiyotik tedavisinin en kısa sürede sonlandırılmasıdır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) antifungal kullanımı konusunda bir rehber hazırlamış ve orada sadece karaciğer nakli sonrasında ve yoğun bakım ünitesinde riskli hastalarda parenteral amfoterisin-B ya da oral/parenteral flukonazol kullanılarak profilaksiyi önermektedir.

Ampirik tedavi başlanması kararı hasta bazında karar verilecek bir uygulamadır. Bazı rehberler düşük doğum tartılı prematür yenidoğanlarda klinik bulgularda kötüleşme ile belirgin bir şekilde kandida cilt lezyonları varlığında ya da idrarda kandida varlığı biliniyorsa ya da riskli hastalarda klinik bozulma varken ve kandida kolonizasyonu saptanmışken tedaviye başlamayı önermektedir.

Kandidemi ve hematojen kandidiyaz olgularında tüm kandidemi atakları tedavi edilmelidir. Önerilen süre son pozitif kan kültüründen ve klinik bulguların gerilemeye başlamasından sonra iki hafta daha tedavinin devamıdır. Kateterler çıkarılmalı ve eğer

gereksinim varsa diğer bir alanda kateter takılmalıdır. Tedavi, kültürde üretilen kandidanın tür düzeyinde tanımı ve duyarlılık sonucuna göre antifungal seçimi ile yapılmalıdır. Hastalarda kandidanın hedef olarak yerleşebileceği organlar (endoftalmite, piyelonefrit, kemik-eklem tutulumu gibi) gözden geçirilmelidir. Tedavi sürecinde ve sonrasında kan kültürleri tekrarlanmalıdır. Amfoterisin-B 0.6 mg/kg/gün, flukonazol 12 mg/kg /gün yükleme dozunu takiben 6 mg/kg/gün (İV/oral ardışık tedavi olabilir), lipid bazlı amfoterisin-B preparatları 1-5 mg/kg/gün, kaspofungin 70 mg/gün yükleme dozunu takiben 50 mg/gün, vorikonazol 6 mg/kg/gün başlangıç tedavisini takiben 4 mg/kg/gün (İV/oral ardışık tedavi olabilir) önerilen ve etkinliği gösterilmiş antifungal tedavilerdir. Bazı uzmanlar klinik olarak stabil olmayan hastalarda kombine tedavi (amfoterisin B+flusitozin gibi) önermektedir. Abdominal kandidiyaz(peritonit, pankreas, safra yolları tutulumu) yorumu zor bir klinik tablodur. Bu örneklerde kandidalar genelde polimikrobiyal bir infeksiyonun etkenlerinden birisi olarak saptanırlar. Az sayıda kandida saptandığında normal flora olarak düşünülebilirse de hastada klinik tablo devamında, antibiyotik tedavisi almakta olan ve tedavinin devamı planlanıyorsa, damar içi kateter ile beslenen tekrarlayan karıniçi infeksiyonlarda mutlaka sistemik kandida infeksiyonu riski hatırlanmalıdır ve tedavi edilmelidir. Safra yolları, karıniçi abse varlığında antifungal tedavi ile drenajı sağlamak tedavide temel prensipler olmalıdır. Pankreatit sonrasında gelişen abselerde özellikle antibiyotik kullanımı olan hastalarda kandida hatırlanmalıdır. IDSA rehberi peritonit tedavisinde peritonici kateter varsa çıkarmayı, kullanılacak antifungal olarak flukonazol ve amfoterisin-B preparatlarını, genelde 2-3 haftalık tedavi yeterli olmakta iken tedavi süresini hasta yanıtına göre belirlemek gerektiğini vurgulamaktadır. Peritonici amfoterisin-B ağırlı kimyasal peritonit gelişmesine neden olabilir ve önerilmez. İdrarda kandida saptanması (kandidüri) sıklıkla üriner kateteri olan hastalarda rastlanan ve mesane kolonizasyonundan kaynaklanan bir durumdur. Bu tablo YBÜ'nde yatan üriner kateteri olan hastaların %20-46'sında rastlanır, kandidemilerin %4-10'u üriner sistem kaynaklıdır. Bu hastalar asemptomatik ise tedavi edilmeleri önerilmez. Kısa süreli tedavi ya da profilaksi ancak belirli hasta gruplarında (düşük doğum tartılı yenidoğanlar, immunsuprese hastalar ve ürolojik manipülasyon geçirecek hastalar) önerilmektedir. IDSA tedavi gerekecek hastalarda kısa süreli tedavi değil en az 7-14 günlük tedaviler önermektedir. Üriner kateterin değiştirilmesi kandidürilerin %20'sinden daha azını, tamamen çıkarılması ise %40 kadarını düzeltebilir. İdrar kültüründe üreyen kandidanın etken olduğunu belirlemek için laboratuvar bulguları genelde faydalı olmamaktadır. Piyüri varlığı, yüksek koloni sayısı, silendir varlığı gibi bazı bulgular ortaya atılmış olsa da klinik değerlendirme daha ön plandadır. Kateterin değiştirilip kültürün tekrarı, gerektiğinde sistoskopi ile sistit tanısı konulması ve klinik şüphe varlığında mutlaka ürogenital sistemin görüntülenmesi (abse, bezoar) unutulmamalıdır. Antifungal olarak flukonazol (200 mg/gün, 7-14 gün) ve amfoterisin-B (0.3-1 mg/kg/gün, 1-7 gün etkili bulunmuştur). Diğer antifungallerin bu klinik tablolarda kullanımı için kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Amfoterisin-B (50-200 mikrog/ml) ile mesane yıkanması kısa süreli etki gösterir ve lo-

kalizasyonu belirlemek dışında kullanımı önerilmemektedir. Kateteri olmayan bir YBÜ hastasında idrar kültüründe kandida üremesi *Candida* sepsisi düşündürmeli ve sistemik hastalıkla ilgili diğer incelemeler yapılmalıdır

Diğer mantarlar arasında zigomisetler (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*), *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Cryptococcus spp.* YBÜ'nde etken olarak belirlenebilmektedir. Özellikle santral kateteri olan ve parenteral beslenen hastalarda *Mallessezia furfur*, *Rhodotorula spp.* de etken olarak belirlenebilen diğer etkenlerdir. Fakat çok sayıda mantarla gelişen YBÜ salgınları da giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Son yıllarda ayrıca YBÜ'nde, tedavi amacıyla kullanılan *Saccharomyces boulardii* ile gelişen fungemi olguları tanımlanmıştır.

Sonuç olarak mantarlar YBÜ'nde önemli etkenler olarak hatırlanmalı, riskli hastalar belirlenerek mantar enfeksiyonları yönünden özgün yaklaşım programları oluşturulmalıdır. Bu programlar uygun antifungal profilaksi ve tedavi yaklaşımı yanında özellikle epidemiyolojik veriler ışığında korunmaya yönelik yaklaşımlar da gündeme alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Lipman J, Saadia R. Fungal infections in critically ill patients. Br Med J. 1997; 315:266-7.
2. Flanagan PG, Barnes RA. Fungal infection in intensive care unit. J Hosp Infect 1998; 38:163-177.
3. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of infection in Intensive Care Study. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 1996; 15:281-5.
4. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı (Nozokomiyal) mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2001; 32:259-69.
5. Voss A, Le Noble JLML, Verduyn FML, FoudraineNA, Meis JFGM. Candidaemia in intensive care units: risk factors for mortality. Infection 1997; 25:8-11.
6. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistances. Am J Med 1996; 100:617-623.
7. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlara yaklaşım. Klimik Dergisi 2000; 13 (özel sayı):28-31.
8. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; :499-511.
9. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie M, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2001; 33: 177-86.
10. Pittet D. Links between fungal colonisation and infection. In Vincent (ed) The Management of Fungal Infection in the ICU, The Liposome Company Ltd., 1999 33-42.
11. Pegues DA, Lasker BA, McNeil MM, Hamm PM, Lundal JL, Kubak BM. Cluster of cases of invasive aspergillosis in a transplant intensive care unit: evidence of person-to-person airborne transmission. Clin Infect Dis 2002; 34:412-6.
12. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. JAC 1997; 40:522-8.

13. Meersseman W, Wilmer A, Peetermans WE. The spectrum of invasive aspergillosis in the ICU: not just for haematology patients. In Vincent JL (ed) Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine 2004, Springer Verlag, Berlin, 2005; s:258-263.
14. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of Candida spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. Chest 1998; 114:146-149.
15. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. Intensive Care Med 1994; 20:522-8.
16. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis 2001; 1602-7.
17. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology diagnosis, and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. Intensive Care Med 1998 ; 24:206-216.
18. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2001; 32: 1191-200.
19. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001; 233:542-548.
20. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med 2005; 31:393-400.
21. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-189.
22. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high –risk surgical patients. Crit Care Med 1999 ; 27:1066-1072.
23. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. J Hosp Infect 2004 ; 56 : 269-276.
24. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, van Wijngaerden. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 621-625.
25. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against candida spp. in the intensive care unit. Int J Antimicrobial Agents 2000; 15 : 83-90.
26. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol 2004; 42:4419-4431.
27. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003; 3: 772-785.
28. Uzun Ö. Cerrahide fungal infeksiyonlar. In Sayek I, Çoker A, Sökmen S (eds). Cerrahi İnfeksiyon, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001; s. 228-243.
29. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. Clin Infect Dis 2002; 34: 591-599.
30. Edwards JE (Chairman). International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43-59.
31. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg 2002; 137:1341-1346.
32. Lherm T, Monet C, Nougere B, et al. Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardi in critically ill patients. Intensive Care Med 2002; 28:797-801.
33. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect 2001; 7(Suppl 2): 38-45.

Yoğun Bakım Ünitesinde Çoklu Dirençli Non-fermentatif Bakteriler

Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Klinik pratikte en sık karşılaşılan non-fermentatif gram negatif basiller *Pseudomonas aeruginosa* ve son yıllarda giderek önem kazanan *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu iki bakteri kadar sık olmamakla birlikte *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi non-fermentatiflerin oluşturdukları enfeksiyonlar da giderek artmaktadır.

Çoklu dirençli bakterilerle karşılaşma riskini artıran en önemli faktörlerin yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzaması ve önceden antibiyotik kullanımı olduğu her zaman akılda tutulmalıdır (1).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonadaceae ailesindeki en önemli tür olan *Pseudomonas aeruginosa* daha çok nozokomiyal enfeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteri toprakta, suda ve bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır. Dış ortam koşullarına dayanıklıdır. *Paeruginosa* sağlıklı insanlarda %7'ye ulaşan oranlarda boğaz, burun mukozası veya deride bulunabilmekte, bu taşıyıcılık oranının dışkı kültürlerinde %24'e ulaştığı bildirilmektedir (2).

Nem bu bakterinin epidemiyolojisinde kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda hidroterapi ve yüzme havuzlarında yüksek oranda *Paeruginosa* izole edildiği bildirilmiştir. *Paeruginosa* hastane içinde hastaların koltuk altı, kulak ve perine gibi nemli bölgelerinde kolonize olabilmekte, ayrıca lavabo, kanalizasyon, tuvalet ve dışlardaki suyu içeren diğer cansız ortamlardan izole edilmektedir. El yıkama sırasında musluklar kontamine olmakta ve enfeksiyon için kaynak oluşturabilmektedir (2,3).

Yoğun bakım ünitesinde endemik olarak gelişen *Paeruginosa* enfeksiyonlarının önemli bir bölümü endojen floradan kaynaklanmaktadır. Endemik enfeksiyonlarda çapraz kontaminasyonun da önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde su ve su sistemlerinin önemli bir enfeksiyon kaynağı olabileceği belirlenmiştir (4-7).

Paeruginosa yoğun bakım ünitesinde gelişen pnömonilerde en sık karşılaşılan etkenlerden biridir. Bununla birlikte üriner sistem, cerrahi alan ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında da sık olarak izole edilmektedir (8).

Acinetobacter spp.

Acinetobacter türleri son yıllarda özellikle hastane enfeksiyonlarında önemli bir etken olarak ortaya çıkan ve yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olan bakterilerdir.

Günümüzde tanımlanmış 29 *Acinetobacter* türü mevcuttur ve bunların 17'si isimlendirilmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, isimlendirilmemiş tür 3 ve 13 TU'yu fenotipik olarak ayırmak oldukça güçtür ve sıklıkla bu türler *A.baumannii-A.calcoaceticus* complex olarak isimlendirilir ve bu grup hastane enfeksiyonlarına neden olan *Acinetobacter* türlerinin %75'inden sorumludur. *A. baumannii* klinik örneklerden en sık izole edilen türdür (3,9).

Toprak, su ve çevrede bulunurlar. Sağlıklı insanların deri florasında bulunabilir ve ayrıca boğaz ve diğer vücut bölgelerinden izole edilebilir. Diğer gram negatif bakterilere göre kuruluğa oldukça dayanıklıdırlar ve uzun süre kuru yüzeylerde canlılığını sürdürebilirler (9,10).

Bu bakteriler hastane ortamında en sık ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında izole edilmektedir. İkinci sırada ise kan dolaşımı enfeksiyonları yer almaktadır (11) Hastadan hastaya ve çevreden hastaya geçerek epidemiler oluşturabilmektedir (9,12).

P.aeruginosa ve *A.baumannii*'de Antibiyotik Direnci

Paeruginosa ve *A.baumannii* doğal olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir ve özellikle *Paeruginosa*'da tedavi sırasında direnç gelişimi görülebilmektedir (3).

Paeruginosa'da antibiyotik direncinden sorumlu başlıca mekanizmalar; indüklenbilir beta-laktamazlar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenemazlar, metallo-beta-laktamazlar, hedef bölgeye afinitenin azalması, dış membran porinlerinde mutasyonlar sonucu geçirgenliğin azalması (OprD kaybı) ve pompa sistemlerinin aktivasyonudur (3,13).

A.baumannii'de de antibiyotik direncinden sorumlu başlıca mekanizmalar *Paeruginosa*'ya benzerlik göstermektedir (9).

Çok ilaca dirençli (çoklu dirençli) gram negatif basil kavramı genellikle en az 3 antibiyotik grubuna dirençli bakterileri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. *Paeruginosa* için sefalosporinler(sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler ve piperasilin grupları içerisinde en az 3 gruba direnç varlığı bu durumu temsil etmektedir. Tüm antibiyotiklere dirençten (Pan-rezistan) bahsedebilmek için mutlaka kolistin direncinin de olması gerekir (14,15).

P.aeruginosa ve *A.baumannii*'de çoklu dirençten sorumlu başlıca mekanizmalar dış membran porinlerindeki azalma ve pompa mekanizmasının aktivasyonudur (3).

Ülkemizde yapılan çok merkezli yoğun bakım ünitesi kökenli bakterilerin direnç süreyansı çalışmalarında *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* kökenlerinde antibiyotik direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Tablo-1 ve 2)(16-18).

Tablo 1. Ülkemizde yapılan çok merkezli süreyansı çalışmalarında *P.aeruginosa* kökenlerinde antibiyotik duyarlılık oranları(%).

Çalışma	IMP	MER	CFP/SUL	CEZ	SEF	PIP/TAZ	CIP	AMI
NPRS-2003	55	-	55	61	52	65	60	68
MYSTIC-2002**	34	46	-	33	27	43	32	26*
MYSTIC-2000-2003	49	55	-	52	42	62	46	44*
HİTİT-2004	71	-	72	75	67	93	-	-

*Tobramisin, **Sadece YBÜ izolatlan, IMP: imipenem, MER: meropenem, CFP/SUL: sefoperazon/sulbaktam, CEZ: seftazidim, SEF: sefepim, PIP/TAZ: piperasilin/tazobaktam, CIP: siprofloksasin, AMI: amikasin.

Tablo 2. Ülkemizde yapılan çok merkezli süreyansı çalışmalarında *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde antibiyotik duyarlılık oranları(%).

Çalışma	IMP	MER	CFP/SUL	CEZ	SEF	PIP/TAZ	CIP	AMI
NPRS-2003	66	-	47	3	19	7	13	24
MYSTIC-2002**	46	49	-	16	20	13	19	43*
MYSTIC-2000-2003	56	61	-	14	24	15	19	47*
HİTİT-2004	48	-	59	18	23	21	-	-

*Tobramisin, **Sadece YBÜ izolatlan, IMP: imipenem, MER: meropenem, CFP/SUL: sefoperazon/sulbaktam, CEZ: seftazidim, SEF: sefepim, PIP/TAZ: piperasilin/tazobaktam, CIP: siprofloksasin, AMI: amikasin.

Antibiyotik tedavisi

P.aeruginosa'ya karşı etkili beta-laktam antibiyotikler piperasilin, seftazidim, sefepim, sefepim, imipenem, meropenem ve aztreonamdır. Aminoglikozidler içinde, gentamisine direnç en yüksek, amikasına ise en düşük orandadır ve tobramisin daha iyi intrinsek aktivitesi vardır. Florokinolonlar içinde ise siprofloksasin en etkili olanıdır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında en yaygın kullanılan kombinasyon genellikle sinerjik etki gösteren beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonudur. Beta-laktam + kinolon kombinasyonu da yapılabilir (19).

Yapılan bir çalışmada ve ayrıca bir meta-analizde kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstün olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, kombinasyon ile monoterapi

arasında fark olmadığını gösteren meta-analizler de vardır (20-23). Karbapenemler, sulbaktam ve kolistin *A.baumannii*'ye en etkili antibiyotiklerdir (19).

Ciddi *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır (10,24).

Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında yapılacak kombinasyonlar konusunda in vitro sinerji testleri yol gösterici olabilir (25,26).

Diğer antibiyotiklere dirençli olan *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarında kolistin bir diğer önemli alternatiftir (27-32).

Çoklu dirençli *Acinetobacter* pnömonilerinde doksisisiklin ve minosiklin ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Rifampisin, imipenem veya sulbaktam veya tobramisin veya kolistin ile kombinasyonu bir başka alternatif olarak düşünülebilir. Tigesiklin ile *Acinetobacter baumannii*'ye karşı elde edilen in vitro sonuçlar da umut vericidir (10,33,34).

Stenotrophomonas maltophilia

S.maltophilia doğada yaygın olarak bulunur. Su, toprak, bitkiler, hayvanlar ve lağımdan izole edilebilir. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda dışkıda yüksek oranda taşıyıcılık bildirilmiştir. Son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonlarda ve özellikle de bağışıklığı baskılanmış hastalarda giderek artan sayıda bildirilmektedir ve birçok farklı klinik tabloya neden olmakla birlikte en sık pnömoni ve bakteriyemilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (imipenem gibi) *S.maltophilia* enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde de küçük sayıda epidemiler bildirilmiştir (35-37).

S.maltophilia intrensek olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir. Trimetoprim/sülfametoksazol, tikarsilin/klavulanik asit, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, polimiks B en etkili antibiyotiklerdir. Tedavide kombinasyon önerilmektedir (35-38).

Burkholderia cepacia complex

Kistik fibrozu olan hastalarda kronik ve yaşamı tehdit eden solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlarda etken olarak bildirilmeye başlanmıştır. Doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin çoğuna dirençlidir. Direnç mekanizmaları arasında pompa aktivasyonu mevcuttur. Seftazidim, karbapenemler, piperasilin, levofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol en etkili antibiyotikler arasındadır. Tedavide kombinasyon önerilmektedir ve sinerji testleri bu konuda yol göstericidir (38,39).

Kaynaklar

1. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
2. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Principles and Practices of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds.) Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005:2587-2615.
3. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:306-13.
4. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:242-7.
5. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1263-8.
6. Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2004; 30:1964-8.
7. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 2005; 33(5 Suppl 1):41-9.
8. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115:S34-41.
9. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Letters in Applied Microbiology* 2005; 41:375-8.
10. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:502-6.
11. Joly-Guillou M.-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:868-73.
12. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:284-95.
13. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34:634-40.
14. Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1792-8.
15. Falagas ME, Kasiakou SK. Correct use of the term "pan-drug-resistant"(PDR) gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:1049-50.
16. NPRS, MSD.
17. MYSTIC, AstraZeneca.
18. HİTİT, Pfizer.
19. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. In:Hastane İnfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S(eds.) Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003:269-87.
20. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540-6.
21. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteria? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519-27.

22. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668-82.
23. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25:CD003344.
24. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
25. Haddad FA, Van Horn K, Carbonaro C, Aguero-Rosenfeld M, Wormser GP. Evaluation of antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using E-test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:577-9.
26. Balke B, Hogardt M, Schmoltdt S, Hoy L, Weissbrodt H, Haussler S. Evaluation of the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 10:1-6.
27. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37:154-60.
28. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31:1058-65.
29. Falagas ME. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4:149-50.
30. Levin AS, Barone AA, Penço J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1008-11.
31. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111-8.
32. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multidrug-resistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical Care* 2003; 7:R78-R83.
33. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29:2072-6.
34. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:470-80.
35. Şenol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004; 57:1-7.
36. Çaylan R, Yılmaz G, Sucu N, et al. Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a university hospital. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39:25-33.
37. Çaylan R, Kaklıkkaya N, Aydın K, et al. An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:37-40.
38. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:95-109.
39. LiPuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:528-33.

Nötropenik Hastalarda İnfeksiyon Kontrolü

Yeşim Çetinkaya Şardan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Nötropenik hastalarda infeksiyon kontrolü ile ilişkili yayınlanmış bir klavuz yoktur. Nötropenik olan ve olmayan tüm hastalar için Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından önerilen izolasyon ilkelerine uyulmalıdır. Tüm nötropenik hastaların tek kişilik odalarda izlenmesi önerilir (BIII). Hastanın vücut sıvılarıyla temas edilmesi beklenen her durumda standart önlemlere (hastanın mukozası, bütünlüğü bozulmuş cildi, ter dışında diğer vücut sıvı ve sekresyonlarıyla temas sırasında) uygun olarak eldiven takılmalı, eldiven çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır. Kan ya da diğer vücut sıvı ve salgılarının sıçraması ihtimali olan her durumda standart önlemler gereğince önlük giyilmeli, cerrahi maske ve gözlük takılmalıdır. Bunlar esas olarak hastaya infeksiyon bulaşını değil, sağlık personelini korumaya yönelik önlemlerdir. Standart önlemler her hasta için mutlaka uygulanmalıdır. Bunlara ek olarak gerekli görülen durumlarda nötropenik hastalara solunum, damlacık veya temas izolasyonu uygulanması gerekebilir. Özel izolasyon gerektiren durumların İnfeksiyon Kontrol Ünitesi'ne danışılarak belirlenmesi önerilir. İzolasyon kurallarına uyulması nozokomiyal bulaşın önlenmesinde büyük önem taşır.

El yıkama hastane infeksiyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir. Hasta odalarına girmeden önce ve çıktıktan sonra (hastalarla temas öncesinde ve sonrasında) tüm sağlık çalışanları ellerini yıkamalıdır. Nötropenik hastalar da el hijyeninin önemi konusunda bilgilendirilmelidir (yemek öncesinde, tuvalet sonrasında, yaralarla temas öncesinde ve sonrasında el yıkaması. El yıkama amacıyla antimikrobiyal solüsyonlar kullanılmalıdır (klorheksidin glukonat, vb.). Su kullanılmasını gerektirmeyen alkollü el antiseptikleri bu solüsyonlar yerine güvenle kullanılabilir bir alternatiftir. Ancak ellerde gaita, idrar veya diğer vücut sıvı ya da salgılarıyla gözle görülebilir bir kontaminasyonun varlığında eller mutlaka antimikrobiyal solüsyonla yıkanmalıdır. Bu durumlarda alkollü el antiseptiklerinin tek başına kullanımı yeterli değildir. Gerekli görülen durumlarda eldivenler eller yıkanıp odaya girildikten sonra giyilmeli, oda dışına çıkmadan önce çıkarılıp atılmalı ve yeniden el antisepsisi uygulanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ya da aynı hastada kirli bir bölgeden (örneğin perine) sonra temiz bir bölge ile temas gerekiyorsa eldivenler değiştirilmelidir. Ellerde ya da parmaklarda bulunan aksesuarlar (yüzükler, suni tırnaklar, vb.), yapışkan bantlar patojen mikroorganizmaların kolaylıkla yerleştiği ve temizlenmesi güç odaklar oluşturur. Kemik

iliği alıcılarına bakım veren sağlık personelinin bu noktaya özel dikkat göstermesi gereklidir.

Ntrogenik hasta odalarında fungal infeksiyonlara kaynak oluşturabileceği için kuru veya taze iek bulundurulması sakıncalıdır. Yıkama, dezenfekte edilme şansı olmayan oyuncaklar (zellikle tüylü, peluş veya kumaş olanlar) hasta odalarında bulundurulmamalıdır.

Solunum, damlacık veya direkt temas yoluyla bulaşabilecek herhangi bir infeksiyon hastalığı (varisella zoster, infeksiyöz gastroenterit, dudakta veya parmaklarda herpetik lezyonlar, üst solunum yolu infeksiyonu gibi) olan sağlık personelinin ntrogenik hastalara bakım vermesi geçici bir süre için engellenmelidir.

Bulaşıcı hastalığı olan (veya olma ihtimali bulunan) kişilerin ntrogenik hastaları ziyaretine kesinlikle izin verilmemelidir. Ziyaretçi olabilmek için kesin tanımlanmış bir alt yaş sınırı yoktur. Ancak ziyaretçilerin el yıkama ve izolasyonla ilgili kuralları anlayıp uygulayabilecek yaşta olması gereklidir.

Allojeneik kemik iliği alıcıları dışında diğer ntrogenik hastalar için özel bir havalandırmaya ihtiyaç yoktur. Allojeneik kemik iliği alıcıları için hazırlanan odalardaki havalandırma sisteminde $\geq 0,3\mu$ byklğindeki partikülleri filtre edebilen "High-Efficiency Particulate Air" (HEPA) filtreleri bulunmalıdır. Özellikle hastanede yapım-onarım çalışmalarının yürütüldüğü dönemlerde uygun filtrasyon daha büyük önem taşır. Primer ventilasyon sistemine ek olarak taşınabilir HEPA filtreleri kullanılıyorsa tüm yüzeyler etrafında serbest hava dolaşımı sağlamak amacı ile HEPA filtresi hasta odasının ortasına yerleştirilmelidir. Otolog kemik iliği alıcıları için HEPA filtrelerinin gerekliliği, allojeneik kemik iliği alıcılarınkine kadar iyi tanımlanmamıştır. Uzun süreli ntrogeniye girmesi beklenen otolog kemik iliği alıcılarının bu yönden değerlendirilmesi önerilir.

Laminer hava akımının (LAF) hastanelerdeki yapım-onarım çalışmaları nedeniyle ortaya çıkan aspergillozis salgınları sırasında hastaları fungal infeksiyonlara karşı koruduğu gösterilmiştir. Ancak tüm allojeneik kemik iliği alıcıları için rutin LAF kullanımının yararı tartışmalıdır, sağkalım üzerine olumlu bir etkisi bildirilmemiştir. Allojeneik kemik iliği nakli merkezlerinde her hasta için LAF'lı odaların inşa edilmesi şart değildir. Varolan LAF'lı odaların kullanımı isteğe bırakılmıştır.

Hastanelerde yürütülen yapım-onarım çalışmaları ağır immnsupresyonu olan hastalarda nozokomiyal invaziv fungal infeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu çalışmalardan sorumlu personel mutlaka İnfeksiyon Kontrol nitesi ile temasa geçmeli ve konu ile ilgili yayınlanmış öneriler doğrultusunda gerekli önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Garner JS, the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:56-80.
2. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell recipient. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America and the American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000; 6(6a):659-741.

Febril Nötropenik Hastalarda Destek Tedavisi

M. Cem Ar

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Febril Nötropeni (FN) kanser ve kanser tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Nötropeni genellikle kemo-radyoterapinin miyelosupresif etkisiyle veya hematolojik malignitelerde kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak görülür. Nadiren ilaca bağlı veya immün nötropeni şeklinde ortaya çıkar. Nötropenik bir hastada (nötrofil sayısı $< 500/\mu\text{l}$) bir kez 38.5°C veya üzeri ya da en az birer saat arayla 3 kez 38°C veya üzeri ateş saptanması “febril nötropeni” olarak tanımlanmıştır. FN’de altta yatan hastalık, hastaya ait özellikler ve nötropenin beklenen süresi doğrultusunda uygun antibiyoterapi seçilerek uygulanır. Ancak bu hastaların çoğunda malignite ve enfeksiyonun birlikte yol açtığı ciddi bir genel durum bozukluğu tabloya eşlik eder. Sıklıkla uzun süren ve yatarak tedavi gerektiren febril nötropenik ataklarda hastanın yakınmalarını azaltmak ve tedaviye uyumunu sağlamak amacıyla destek tedavi yöntemlerinin uygulanması esastır.

Bu konuda kanıtı dayalı veri sınırlıdır. Tedavinin temelini genellikle uzman görüşüne ve deneyime dayalı pratik uygulamalar oluşturur.

1. Ateş: Altta yatan enfeksiyona yönelik tedavi etkili olup ateşi kontrol altına alınana dek ateş, titreme ve terleme gibi yakınmalar için destek tedavi verilmelidir. Bu amaçla, ateşli dönemlerde hastanın sıvı alımını arttırılmalı, üzerindeki fazla giysiler çıkartılmalı ve ince bir çarşafı örtünmesi sağlanmalıdır. Ateşi düşürmek için soğuk uygulama ve/veya antipiretik ilaçlar denebilir. Soğuk uygulamanın buzlu su veya alkolle yapılması hastaları genellikle rahatsız eder bu nedenle ılık su kullanılması veya ayağa kalkabilen hastalarda ılık duş alınması önerilmektedir. Parasetamol etkili bir ateş düşürücüdür. Oral yolla ilaç alabilen hastalarda 4-6 saatte bir toplam günde 4 g’a kadar verilebilir. Tablet alamayan hastalarda süspanسیون veya efervesan formlar kullanılabilir. Ayrıca oral alımı olmayanlarda supozituar form etkili olabilir. Trombosit fonksiyonlarında bozukluk yaratmadığından özellikle nötropeni yanında ciddi trombositopenisi de olan hastalarda tercih sebebidir. Parasetamolün etkili olmadığı durumlarda non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) denenebilir. Naproksen sodyum, ibuprofen ve diklofenak bu amaçla kullanılan ilaçların başında gelir. Oral ve parenteral form çeşitliliği kullanım kolaylığı sağlamasına karşın özellikle trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açmaları ve ciddi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hematolojik malignitesi olan pansitopenik hastalarda kullanımları sınırlıdır. Çok etkili bir antipiretik olan aspirin benzeri nedenlerle trombositopenik hastalarda kontraendikedir.

2. Mukozit: Mukozit, febril nötropenili hastalarda infeksiyonlar (fungal, viral, bakteriyel), kemoterapötikler, altta yatan hastalık, beslenme bozukluğu gibi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Ağrı vermesinin yanında yaygın olduğunda beslenmeyi de engellediği için palyasyonu önem taşır. Enfeksiyon kökenli olduğu düşünülen mukozitlerde gerekli antiviral, antifungaller tedaviye eklenmelidir. Enfeksiyonların erken dönemde tanınması ve tedavisi mukozit oluşumunu sınırlayabilir. Bakteriyel plakların uzaklaştırılması için yumuşak diş fırçası ile düzenli diş temizliği yapılmalıdır; diş fırçaları sıcak suda bekletilerek yumuşatılabilir; fırçalar her kullanım sonrası klorheksidin ile dezenfekte edilip kurumaya bırakılmalıdır. Diş fırçası yerine gerekirse klorheksidine batırılmış ağız temizleme çubukları kullanılabilir. Ağız hijyenini sağlamada kullanılan ticari ağız çalkalama solüsyonları çoğunlukla alkol içerdiğinden ağızda kuruluğa ve tahrişe yol açabilir. Antimikrobiyal tedavinin yanında önerilecek basit tedbirlerle bu hastalarda yakınmaların giderilmesi ve tedaviye uyumun düzelmesi sağlanabilir. Tek başına herkese uygun bir preparat yoktur. Temel olarak temiz ve hidrasyonu iyi bir ağız mukozası hem mukozitin çabuk düzelmesi hem de tekrar etmemesi için önemlidir. Frajl mukozanın hasarlanmaması için hastalara çiğnenmesi ve yutulması kolay yumuşak yiyeceklerle beslenmesi önerilmelidir (sebze, meyve püreleri, puding, yoğurt, dondurma gibi). Kuru yiyecekler mutlaka sıvılarla ıslatılarak tüketilmelidir. Alkol ve kafein içeren içecek ve besinler ağız kuruluşunu arttıracığından sakıncalıdır. Aynı şekilde gazlı, asitli içecekler, meyveler ve sıcak veya baharatlı yiyecekler mukozayı tahriş edebilir. Uygun durumlarda, ağız içi hidrasyonu sağlamak, tükürük salgısını arttırmak için şekersiz sakız, xylitol içeren şekerler önerilebilir. Ağız ıslatmak için en sık kullanılan madde sudur. Su içine bir miktar gliserin karıştırılarak nemlendirici etkisinin daha uzun süreli olması sağlanabilir. Ağrılı mukozitte parasetamol, veya ibuprofen gibi sistemik analjezikler kullanılabilir. Bazen hasta kontrollü opioid türevi analjeziklere gereksinim duyulabilir. Granülosit-makrofaj stimulan faktör, fibroblast büyüme faktörü gibi birçok sitokinin mukozit tedavisinde yeri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu tedavilerin ülkemiz için maliyet etkin olduğu söylenemez. Ağrılı mukozitte kullanılabilecek birçok topikal anestetik madde içeren ticari preparat vardır. Ayrıca hazırlama ilaçlarla da aynı etki sağlanabilir. Aşağıda mukozitte kullanılabilecek birkaç hazırlama solüsyon reçetesi verilmiştir.

- 8 sukralfat tablet (Antepsin®), 40 ml steril su, 10 ml steril su içinde çözülmüş 3 paket Ensure® variflavor karıştırılır üzerine 120 ml su eklenerek solüsyon hazırlanır. Bir tatlı kaşığı ağız içinde çalkalanır ve 30 saniye tutulur.

- Magnezyum-alüminyum hidroksit sol. (45 ml) içine 45 ml %2'lik xylocain ve 60 mg difenhidramin (3 amp Benison®) ile karıştırılır. Benzeri şekilde uygulanır.

3. Beslenme: FN'li hastalarda malnütrisyonun nedenleri arasında malignitenin kendisi, tedavilere bağlı iştahsızlık, bulantı, kusma gibi yan etkiler, mukozit ve ateş

sayılabilir. Hastanın metabolik dengesi değişir. Bu duruma malignite ilişkili (bombesin, adrenokortikotropik hormon) ve hasta/infeksiyon ilişkili (tümör nekrozis faktör, interlökin-1,-6, büyüme hormonu) birçok faktör katkıda bulunur. Sonuçta oluşan kısır döngüde hastaya verilen kaloriler protein katabolizmasını, glukoz intoleransını ve lipolizi geri çevirmeye yetmez. Beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla, albümin, transferin, prealbümin, triseps cilt kalınlığı gibi birçok parametre kullanılmıştır. Temel amaç, metabolizmanın düzeltilmesi, vücut kompozisyonunun yeniden sağlanması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Total parenteral beslenme (TPN) ağız yoluyla beslenemeyen hastalar için endikedir. Ancak ağız yoluyla beslenme kadar etkili değildir. Glutamin ile zenginleştirilmiş TPN solüsyonlarının, barsaktan dolaşıma bakteri translokasyonunu azaltarak bakteriyemiye engellediği ileri sürülmüş ancak kanıtlanamamıştır. Hastanın altta yatan hastalığa, var olan enfeksiyona ve kayıplara göre günlük kalori, protein ve yağ gereksinimi hesaplanarak en uygun karışım oluşturulmalıdır. Gastrointestinal sistemin fonksiyonel olduğu durumlarda mutlaka oral yol tercih edilmelidir. Febril nötropenik hastalarda kullanılan oral yiyecek ve içeceklerin mikrobik kontaminasyon açısından temizliğine dikkat gösterilmelidir. Çiğ sebze ve meyve tüketilmemelidir. Meyve ve sebzeler mümkünse haşlanarak yenilmelidir. Tüm yiyecek ve içecekler tek porsiyonda tüketilecek şekilde hazırlanmalıdır. Kalmış, artık besinler yenmemelidir. Bakteriye kontaminasyon riski yüksek pasta, krema, dondurma, mayonez, tavuk, et gibi besinlerin tazeliğine ve hijyenine dikkat edilmelidir. Bazı besin maddelerinin hastadaki immün yanıtı uyardığı tespit edilmiştir. Bu maddelerin diyetten eklenmesi enfeksiyona karşı verilen yanıtı güçlendirebilir. Örneğin: arjinin, makrofajların bakterisidal aktivitesini ve vazodilatasyonu artırır. T-hücre proliferasyonunu stimüle eder, nitrojen dengesini modüle ederek protein sentezini düzenler. Omega-3 yağ asitlerinin immün yanıtı indüklediği gösterilmiştir. Glutamin barsaklardan protein kaybını, bakteri geçişini engeller, fagositozu artırır.

4. Koloni-stimulan faktörler: Nötropeni ve enfeksiyon kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkileridir. Febril nötropeni insidansı kemoterapinin doz yoğunluğuna, altta yatan hastalığa ve var olan komorbiditelere göre değişkenlik gösterir. Koloni stimulan faktörler (CSF), nötropeni süresini kısaltıp nötrofil sayısını artırarak işlev görür. Nötropeni ile ilişkili CSF kullanımı için tanımlanmış çeşitli kriterler mevcuttur. Buna göre, kemoterapi gören hastalarda nötropeni gelişmeden G-CSF kullanımı (primer profilaksi) beklenen febril nötropeni gelişme riski %40'tan yüksek olan tedavi protokolleri için endikedir. Daha önce kemoterapi sonrası bir FN epizodu geçirmiş hastalarda enfeksiyonun tekrar etmesini engellemek için kullanım (sekonder profilaksi) rutin olarak önerilmese de tedavide gecikme veya doz indiriminin genel sağkalımı olumsuz etkileyeceği düşünülen durumlarda endikedir. CSF afebril nötropenide kullanılmamalıdır. Ayrıca komplike olmayan Febril nötropenide antibiyoterapiyi tamamlayıcı olarak ("adjunctive") verilmesinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Sadece kötü prognostik faktörleri olan FN'li hastalarda CSF tedavisinin yeri olabilir. Kötü prognostik faktörler arasında nötrofil sayısının $< 100/\mu\text{l}$ olması, hipotansiyon, Pnömoni, çoklu organ yetersizliği (sepsis) veya invazif fungal enfeksiyon varlığı ve ileri yaş sayılabilir. Akut miyeloid lösemide konsolidasyon tedavisi sonrası hastanede kalış süresini kısaltması ve antibiyotik kullanımını azaltması nedeniyle tercih sebebidir. Akut lenfoblastik lösemide CSF'ler febril nötropeni sıklığını azaltmada etkilidir. Özellikle yoğun tedaviler sonucu oluşan nötropenin şiddetini azaltmak ve tedavinin uygulanabilirliğini sağlamak amacıyla kullanılır. Yine miyelodisplazide (MDS) kemoterapi etkilerini azaltmak amacıyla kemoterapi sonrası ve kemoterapi görmeyen nötropenik MDS'li hastalarda sık enfeksiyon gelişmesini engellemek için aralıklı kullanım önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Canadian Palliative Care Association. Palliative care : towards a consensus in standardized principles and practice, Ottawa, Ontario : Canadian Palliative Care Association, 1995.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia, N Engl J Med 1993; 328: 1323-32.
3. Ozer H, Ashmitage JO, Bennett CL et al. American Society of Oncology 2000 : update of recommendations of use of haematopoietic-CSF : evidence based, clinical practice guidelines. American Society of Oncology Growth factors expert panel. J Clin Oncol 2000; 18(20): 3558-85.
4. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002; 359: 723-725
5. British Society of Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological Malignancies Br J Haematol 2003; 123, 22-33.
6. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. Ann Intern Med 2005; 142:979-995.
7. Crane E. CME: Report on neutropenia, advances in mucositis. ASCO 2005. www.meniscus.com/eval/report-ASCO2005.

Febril Nötropenik Hastalarda Nozokomiyal Salgınlar ve Korunma

Önder Ergönül

Ankara Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Bu konuşmada febril nötropenik hastaları yakından ilgilendiren nozokomiyal salgınlar ve korunma yöntemleri, bu alandaki yeni bilgiler ışığında gözden geçirilecektir. Konu spesifik patojenleri ele alarak değerlendirilecektir.

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

İlk MRSA suşu 1961 yılında İngiltere'de saptanmıştır. Geçen zaman içinde tüm dünyada yayılmış ve giderek önem kazanmıştır. Avrupada 1997 ve 1999 yılları arasında yapılan bir çalışmada, tüm *Staphylococcus aureus* suşları içinde MRSA oranı İsviçre ve Hollanda'da %2, Portekiz, İtalya ve Türkiye gibi ülkelerde %40 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, MRSA oranları aynı ülke içinde farklı bölgelerde ve farklı hastanelerde değişiklik göstermekte ve yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek olarak saptanmaktadır. Slovenya'da yoğun bakımlarda MRSA oranı %60-70 oranında olarak bildirilmiştir.

Yoğun bir enfeksiyon kontrol programıyla çok yüksek olan MRSA oranlarında azalma sağlanabilmektedir. Bu önlemler arasında, uygun el yıkama, erken saptama, izolasyon ve dekolonizasyon stratejileri sayılabilir. Ayrıca, uygun antibiyotik kullanımı da önemlidir. Çünkü, bir çalışmada, makrolid kullanımı, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolon kullanımının MRSA direncini artırdığı ileri sürülmüştür. Farklı ülkelerde uygulanan farklı sağlık politikaları da makro düzeyde MRSA oranını etkilediği ileri sürülmüştür.

Korunma önlemlerinin ele alındığı epidemiyolojik çalışmalar önemli güçlükler içerirler. Bir yötemsel analiz çalışması bu alanda yapılan yayınlarının pek çoğunun önemli sonuçlar çıkarılabilecek kalitede olmadığını ortaya koymaktadır. Bir yıl boyunca yapılan prospektif bir çalışmada, yoğun bakımlarda kolonize veya enfekte olduğu saptanan hastaların ayrı odalara alınarak izole edilmelerinin sanıldığı gibi MRSA enfeksiyon oranını azaltmadığı ileri sürülmüştür. Ayrıca, SARS salgını sırasında aktif olarak çalışan sağlık çalışanları arasında MRSA oranı daha fazla saptanmıştır. Bu bulgular, el yıkamanın bariyer önlemlerinden daha önemli olduğu yönünde yorumlanmıştır. Sonuç olarak uluslararası rehberlerde sıralanan önlemlerden izolasyon, bariyer önlemleri (eldiven, maske, boks önlüğü vs.), uygun antibiyotik kullanımı ve dekolonizasyon tartışmaya ve yeniden değerlendirmeye açık alanlardır. El yıkama ise birinci sırada önemini korumaktadır.

Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VRE)

Yapılan çalışmaların sistematik analizinde VRE saptanmasının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Türkiye’de hastane enfeksiyonu olarak VRE salgını ilk kez 2002 yılında bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarının VRE taşıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Son çalışmalardan birinde VRE enfeksiyonunun en çok sağlık çalışanlarının antekübital bölgesi ve kan basıncı manometresinin manşonu aracılığı ile taşındığı belirtilmiştir.

Son yıllarda, alınan kontrol önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek için matematik model çalışmaları öne çıkmaktadır. Bir yoğun bakım ünitesinde VRE kontrolü için yapılan bir modelleme çalışmasında ellerin yıkanmasının en önemli kontrol önlemi olduğu saptanmıştır. İkinci en önemli faktör ise hasta bakımında görev alan sağlık çalışanlarının sayısı ve azlığıdır (staff cohorting).

Clostridium difficile

Clostridium difficile pseudomembranöz kolite ve diğer *C.difficile* ilişkili hastalıklara neden olan Gram-pozitif, spor yapan bir bakteridir ve 1970’lerde yapılan çalışmalar A ve B olmak üzere iki toksininin patogeneze sorumlu olduğunu göstermiştir. Enfeksiyonun geçişinde antimikrobiyal kullanımı ve çevresel kontaminasyon iki önemli faktördür.

Amerika Birleşik Devletleri’nde 1980’lerden 2001’e doğru, *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının oranının ve ilişkili hastalıkların ciddiyetinin giderek artmakta olduğu bildirilmiştir. Bu artışın dikkat çekmesi üzerine Hastalıkları Kontrol ve Koruma Merkezinin (CDC) çalışmaları sonucunda, daha önce yaygın olmayan bir *C. difficile* suşunun florokinolonlara daha dirençli hale gelerek salgınlara neden olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuç, hastane enfeksiyonları alanında geçtiğimiz yılın en önemli bulgularından biri olarak öne çıkmaktadır.

Kateter ilişkili enfeksiyonlar

Yoğun bakımlarda çok yönlü enfeksiyon kontrol çalışmaları sonucunda kateter ilişkili bakteremilerde ciddi düşüşler sağlandığı ileri sürülmektedir. Çok yönlü çalışmalar genel olarak 5 başlık altında toplanabilir; 1) Çalışanların eğitilmesi, 2) kateter yerleştirme formunun oluşturulması, 3) Kateteri yerleştirenler tarafından her gün kateterin çıkarılmasının sorgulanması, 4) Kateter ilişkili enfeksiyonların kontrolünde uygulanmakta olan rehberlere uyulup uyulmadığının bir kontrol listesi ile izlenmesi, 5) Rehberlerde yer almayan bir uygulama ile karşılaşıldığında kateter yerleştirilmesinin durdurulmasında hemşirelerin yetkilerinin artırılması. Bir cerrahi yoğun bakım ünitesinde, bu uygulamaların sonucunda 43 kateter ilişkili bakteremi ve 8 ölümün engellendiği ve bu sayede 1,945,922 dolarlık bir kazanç elde edildiği ileri sürülmüştür. Antibiyotikli ve dezenfektanlı kateter uygulamaları ise halen tartışmalıdır.

Nozokomiyal Legionella Enfeksiyonları

Hastane kaynaklı Lejyoner hastalığı sporadik ya da salgının bir parçası olarak karımıza çıkabilir. Legionella türleri su sistemleri içinde bulunabileceğinden, hastane suyunun bu bakteri ile kolonize olması şaşırtıcı bir durum değildir. Ancak bu durumda neler yapılması gerektiği konusunda bazı farklı görüşler vardır. Öncelikle, uygun laboratuvar altyapısı sağlanarak bu konuda dikkatli olunmalı, hastane su sisteminin standartlara uygunluğundan ve sıcak suyun 55 °C üzerinde verildiğinden emin olunmalıdır. Türkiye’den bu yıl içinde 6 olgu ile seyreden hastane kaynaklı bir lejyonella salgını bildirilmiştir. Bu salgın, yüksek sıcaklıkta suyun musluklardan boşaltılmasıyla kontrol altına alınmıştır.

Kaynaklar

1. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32(10):2014-20.
2. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 2005; 365(9456):295-304.
3. Colak D, Naas T, Gunseren F, Fortineau N, Ogunc D, Gultekin M, et al. First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(3):397-401.
4. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *Bmj* 2004; 329(7465):533.
5. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(3):327-33.
6. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med* 2005; 165(3):302-7.
7. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001; 39(10):3727-32.
8. Gould IM. The clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2005; 61(4):277-82.
9. Gould IM. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the UK. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(12):789-93.
10. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2433-41.
11. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8):1432-41.

12. O'Neill E, Humphreys H. Surveillance of hospital water and primary prevention of nosocomial legionellosis: what is the evidence? *J Hosp Infect* 2005; 59(4):273-9.
13. Ozerol IH, Bayraktar M, Cizmeci Z, Durmaz R, Akbas E, Yildirim Z, et al. Legionnaire's disease: a nosocomial outbreak in Turkey. *J Hosp Infect* 2006; 62(1):50-7.
14. Tomic V, Svetina Sorli P, Trinkaus D, Sorli J, Widmer AF, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med* 2004; 164(18):2038-43.

Febril Nötropeni Kılavuzları

Hamdi Akan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Tıpta kılavuzların hazırlanma süreci yoğun ve zaman alıcıdır. Uzun sürede hazırlanan bu kılavuzlar kısa sürede güncelliğini yitirebilmekte ve yenilenmesi gerekmektedir. Ayrıca kılavuzların kullanıma girmesi ve eski bilgilerin ve alışkanlıkların yerine geçmesi zor olmaktadır. Genellikle kılavuzlar yalnız klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu engelleri aşabilmek için kılavuzların güncel gereksinimlere yanıt vermesi, kanıta dayalı olması ve yayın ve toplantılarla kullanılabilir hale gelmesi gerekmektedir. Bu konuşmanın amacı da Febril Nötropeni ile ilgili olarak çeşitli ülkelerde hazırlanmış olan kılavuzları gözden geçirmek ve ortak ve farklı noktaları sunabilmektir. Febril nötropeni ile ilgili olarak günümüzde çeşitli kılavuzlar vardır. Bu kılavuzların bazıları doğrudan febril nötropeniye ele alırken, bazıları ele aldığı ana konuyu incelerken, alt konu olarak febril nötropenik hastalarda özel bir alt konuyu inceleyebilir (Ör. Kateter kılavuzunda nötropenik hastada kateter infeksiyonları veya Toraks Derneği kılavuzunda immünkompromize hastada pnömoni gibi). Yine immünkompromize hastalarla ilgili kılavuzlar doğrudan febril nötropeniye ilgilendirmektedir. Bu yazıda başlıca 3 kılavuzun ve Türk kılavuzlarının ana hatları, ve farklılıkları incelenecektir. Bu 3 kılavuz şunlardır:

1. Infectious Diseases Society of America (IDSA) kılavuzu (2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer.
2. Alman Febril Nötropeni Kılavuzları (Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO))
3. Japon Febril Nötropeni Kılavuzu (Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary)

Bunların dışında burada değinmeyeceğimiz The Indian Society of Medical and Paediatric Oncology (ISMPO) tarafından yayınlanan Febril Nötropeni Kılavuzu, Şili Febril Nötropeni Konsensusu, Tayland (Asya-Pasifik) Febril Nötropeni Kılavuzu ayrıca Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkin Hastalarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi, ASCO Hematopoetik koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı kılavuzu (2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines) ve Kök hücre nakli yapılanlarda oportunistik infeksiyonları önleme kılavuzu (Guidelines for Preventing Opportunistic

Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients) da konu ile ilgilenlere yardımcı olabilecektir.

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2002 Kılavuzu

2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow, Arthur E. Brown, Thierry Calandra, Ronald Feld, Philip A. Pizzo, Kenneth V. I. Rolston, Jerry L. Shenep, and Lowell S. Young. CID 2002; 34:730-751

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America) tarafından yayınlanan bu kılavuz ilk defa 1997 yılında yine Clinical Infectious Diseases (CID)'de yayınlanmıştı. 2002 yılında ise bu kılavuzun güncellenmiş versiyonu yayınlandı. Aslında bu iki kılavuzunda ilk taslağı 1990 yılında Journal of Infectious Diseases'de yayınlanmıştı. Her ne kadar Amerikan kılavuzu gibi algılsa da, kılavuzun hazırlanmasında Kanada ve Avrupadan da katkı olmuştur. 1997 ile 2002 versiyonları arasında önemli farklar olduğunu söylemek olası değildir. Bazı kaynaklar çıkartılmış, genel bilgiler azaltılmış ve ilaçların yan etkileri, özellikle alerjik etkileri ile ilgili bilgilere 2002 kılavuzunda yer verilmemiştir. Pek çok kılavuzda olduğu gibi bu kılavuz da tanımlarla başlamaktadır. Burada en önemli nokta diğer kılavuzlarla fark oluşturan ateş tanımıdır. Ateş tanımı, ABD'de vücut ısısının Fahrenheit ile ölçülmesi nedeni ile Santigrat karşılığı 38.3 °C gibi ilginç bir değer olmaktadır. Japonya Kılavuzunda ise vücut ısısı 38.0 °C olarak kullanılmaktadır.

Alman Hematoloji-Onkoloji Derneği (DHGO) İnfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu (AGIHO) Kılavuzları

DGHO-AGIHO kılavuzları IDSA kılavuzundan farklı olarak tek bir metin halinde değil, farklı başlıklar halinde 2003 yılında Annals of Hematology'nin eki olarak yayınlanmıştır. Bu başlıklar arasında:

1. Nötropenik hastalarda sebebi açıklanamayan ateşin antimikrobiyal tedavisi
2. Nötropenik hastalarda dokümente infeksiyonların tanı ve tedavisi
3. Nötropenik hastalarda santral venöz katetere bağlı infeksiyonlar
4. Yüksek doz kemo-radyoterapi ve olog kök hücre nakli sonrası gelişen febril komplikasyonların antimikrobiyal tedavisi
5. Allogeneik kök hücre nakli sonrası gelişen infeksiyonlar: epidemiyoloji ve girişimsel tedavi stratejileri
6. Hematolojik malignitesi ve solid tümörü olan hastalarda invazif fungal infeksiyonların profilaksisi
7. Hematoloji-Onkolojide invazif fungal infeksiyonların tanısı
8. Hematoloji-Onkolojide invazif fungal infeksiyonların tedavisi yer almaktadır.

Bu üç kılavuz ve Türk Febril Nötropeni Kılavuzları arasındaki farklar tablolarda özetlenmiştir. Bu tablolarda kılavuz içeriklerinin karşılaştırılması, tanımlar, başlangıç tedavisi, ateşi düşenlerde tedavi, ateşi devam edenlere yaklaşım, tedavi süresi ve anti-fungal tedavi yer almaktadır.

Japonya Febril Nötropeni Kılavuzu

Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Clinical Infectious Diseases 2004; volume 39 (suppl 1)

İlk defa 1998 Şubatında Japonya Miyazaki'de toplanan bir grup uzman Japonyada febril nötropenide antimikrobiyallerin kullanımı ile ilgili öneriler sunmuşlardır. Daha sonra Japon Akut Lösemi grubu bu hastalardaki infeksiyon komplikasyonları değerlendirmişlerdir. Bunun üzerinden uzun bir süre geçtiği için yeni bilgilerin ışığında Clinical Infectious Diseases'in eki olarak yayınlanan bu önerileri sunmuşlardır. Bu önerilerin oluşmasında IDSA kılavuzunun belirleyici rolü vardır. CID'de yayınlanan bu öneriler dergi ekinin yalnız bir kısmını doldurmaktadır. Geri kalanı ise Avrupa ve ABD'den gelen yazılarla doldurulmuştur. Japonya önerilerini ilgilendiren başlıklar şunlardır:

1. Febril Nötropenik hastaların mikrobiyolojik verileri
2. Japonya'daki lösemik hastalarda antibiyotik kullanımı
3. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde Sefepim'e karşı Sefepim + Amikasin: Randomize çalışma,
4. Japonya'da Febril Nötropenide antimikrobiyal kullanımı için kanıta dayalı öneriler: özet
5. Nötropenik hastanın klinik özellikleri
6. Febril Nötropenik hastalarda risk kategorizasyonuna bağlı monoterapiye karşı dual tedavi
7. Başlangıçta ampirik antimikrobiyal tedavi
8. Febril Nötropenide antimikrobiyal profilaksi
9. Ekonomik konular: Japonya'da febril nötropenide masraf-etkin yaklaşım

Burada yayınlanan öneriler 1998'de yayınlanan önerilerin yenilenmiş halidir.

Tablo 1. Febril Nötropeni Kılavuz içeriklerinin karşılaştırılması

Kılavuz	Tanımlar	Değerlendirme	Koruyucu yaklaşımlar	Granülosit Transfüzyonu	CSF Kullanımı	Profilaksi	Antibakteriyel Tedavi	Antifungal Tedavi	Antiviral Tedavi	Ekonomi	BMT	Diğer	Risk gruplandırması
IDSA Kılavuzu	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Alman Kılavuzu	+	+	-	-/+	+	+	+	+	-	-	+	Kateter	+
Japon Kılavuzu	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Türk FEN Kılavuzu (Erişkin)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	izolasyon ve infeksiyon kontrolü çok geniş	+
Türk FEN Kılavuzu (Pediatrik)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	Pediyatrik kılavuz	+

Tablo 2. Tanımlar ve kılavuzlar

<i>Kılavuz</i>	<i>Ateş</i>	<i>MNS</i>	<i>FUO/KTİ/MTİ</i>	<i>Risk kategorizasyonu</i>
IDSA	Tek ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 1 saatten fazla $\geq 38^{\circ}\text{C}$	$< 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen	Hayır	Evet (MASSC, Talcott ve genel)
Alman	Tek oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 1 saatten fazla veya 12 saatte 2 kez $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	$< 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen	Evet	Geniş (MASSC, AGIHO)
Japon	Tek aksiller $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ Tek oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$	$< 500/\text{mm}^3$	Hayır	Genel
Türk (erişkin)	Tek $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 1 saatten fazla $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	$< 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen	Evet	Evet (MASSC)
Türk (pediatrik)	Tek aksiller $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 1 saatten fazla $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	$< 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen	Evet	Evet (Genel)

Tablo 3. Başlangıç tedavisi

<i>Kılavuz</i>	<i>Düşük risk</i>		<i>Orta risk</i>	<i>Yüksek risk</i>	<i>Glikopeptid kullanımı*</i>
	<i>Oral Tedavi</i>	<i>IV Tedavi</i>			
IDSA	Siprofloksasin + Amoksisilin/ Klavulonat	Sefepim/ Seftazidim/ Karbapenem	Yok	Sefepim/Seftazidim/ Karbapenem/ antipsödomonal penisilin + Aminoglikozid	Kateter infeksiyonu PRP ve MRSA kolonizasyonu Kan kültüründe Gr (+) mo. Hipotansiyon ve KVS sorunu
Alman	Siprofloksasin/ Levofloksasin + Amoksisilin/ Klavulonat	Sefepim/ Seftazidim/ Pip-Tazo/ Karbapenem \pm Aminoglikozid	Sefepim/ Seftazidim/ Pip-Tazo/ Karbapenem \pm Aminoglikozid	Sefepim/Seftazidim/ Pip-Tazo/ Karbapenem \pm Aminoglikozid	Başlangıç tedavisinde hayır Yalnız: WHO Grade III-IV mukozit, kateter infeksiyonu şüphesi, Streptococ. viridans infeksiyonu
Japon	Siprofloksasin/ Levofloksasin \pm Amoksisilin/ Klavulonat	Sefepim/ Seftazidim/ Karbapenem	Yok	Sefepim/Seftazidim/ Karbapenem \pm Aminoglikozid	MRSA dokümantasyonu varsa
Türk (Erişkin)	Siprofloksasin + Amoksisilin/ Klavulonat		Yok	Sefepim/Seftazidim/ Karbapenem/Pip- tazo/ Sulbaktam- Sefoperazon \pm Aminoglikozid	Ağır mukozit Kateter infeksiyonu PRP ve MRSA kolonizasyonu Kinolon profilaksisi Hipotansiyon Kan kültüründe Gr (+) mo.
Türk (Pediatrik)	Önerilmemekte	Sefepim/ Seftazidim/ Karbapenem	Yok	Sefepim/Seftazidim/ Karbapenem \pm Aminoglikozid	Ağır mukozit Kateter infeksiyonu PRP ve MRSA kolonizasyonu Ağır Kemoterapi (ARA-C) Hipotansiyon ve KVS sorunu Kan kültüründe Gr (+) mo.

Tablo 4. Ateşi düşenlerde tedavi

<i>Kılavuz</i>	<i>Etken izole edildi</i>	<i>Mikrobiyolojik ve klinik dokümantasyon yok</i>
IDSA	Uygun antibiyotik-geniş spektrum sağlanmalı. En az 7 gün ya da MNC>500/mm ³ olana kadar. Nötropeni uzayacaksa erken kesmek için mukozit, kateter infeksiyonu veya kemoterapi planlanması olmamalı	Düşük risklilerde 2. günden sonra oral Siprofloksasin + Amoksilin-Klavulanat (erişkinde) ve Sefiksım (çocuklarda). Yüksek risklilerde IV ilaçlarla devam. Süre en az 7 gün, kültürler negatif olana ve hasta klinik olarak düzeline kadar devam edilmeli.
Alman	Risk grubuna göre ve etkene göre değiştirmekte (ayrıntı yok).	Tüm risk gruplarında başlangıçtaki tedavilere devam et. Nötrofil düzeylerine göre süre değiştirmekte
Japon	Tedaviyi etkene göre modifiye et. Başlangıç tedavisinin spektrumu yeterli ise değiştirme.	Tedaviyi değiştirme. Süre nötropeniye göre değiştirmekte.
Türk (Erişkin)	Başlangıçtaki geniş spektrumu daraltmadan etkene yönelik tedavi.	Düşük risk kategorisine dönen stabil ve nötrofilleri artmaya başlayan hastada oral tedavi, halen yüksek risk olup genel durumu stabil ise 7-10 gün parenteral, genel durumu bozuk ise nötropeniden çıkana kadar parenteral tedavi.
Türk (Pediatrik)	Etkene uygun değişiklik yap.	Düşük riskli ise IV tedaviye devam veya Siprofloksasin + Amoksilin-Klavulanat ya da Sefiksım. Yüksek riskli ise aynı tedaviye devam.

Tablo 5. Ateş devam edenlere yaklaşım (3-5.gün)

<i>Kılavuz</i>	<i>Etken izole edildi</i>	<i>Mikrobiyolojik ve klinik dokümantasyon yok</i>
IDSA	Uygun antibiyotik eklenir-geniş spektrum sağlanmalı. En az 7 gün ya da MNC>500/mm ³ olana kadar. Nötropeni uzayacaksa erken kesmek için mukozit, kateter infeksiyonu veya kemoterapi planlanması olmamalı	Başlangıç tedavisine devam edilebilir, antibiyotikleri değiştirilebilir, veya nötropeni süresinin uzun olacağı düşünülüyorsa antifungal eklenir. Glikopeptid almıyorsa kriterlere bakılır, alıyorsa kesilebilir.
Alman	Etkene yönelik tedavi eklenecek	Yeniden değerlendirme ve düşük risklilerde oral alanlarda IV monoterapi, IV monoterapi alanlarda tedaviye aminoglikozid eklenmesi. Yüksek risklilerde klinik durum stabil değilse karbapenem + antifungal
Japon	Etkene göre değiştir. Gram pozitif ise glikopeptid ekle	Stabil ise değiştirme. Kötüleşiorsa monoterapiye aminoglikozid ekle ve monoterapiyi değiştir. Ateş yine devam ederse, antifungale geç.
Türk (Erişkin)	Etkene yönelik değişiklik yap. Spektrumu daraltma.	Genel durum stabil ise aynı tedaviye devam (en fazla 7 gün), monoterapiye aminoglikozid ekle, sefalosporini karbapenemle değiştir. Kriterler yoksa glikopeptid ekleme. Ateş devam ederse 5. günde antifungal ekle. Glikopeptid alıyorsa kes.
Türk (Pediatrik)	Etkene uygun tedavi	Hastayı yeniden değerlendir. Genel durum stabil ise aynı tedaviye devam. Glikopeptidi kesmek üzere değerlendir. Genel durum bozuluyorsa antibiyotikleri değiştir. 5-7 günde ateş var ve nötropeni düzelmeyen antifungal ekle.

Tablo 6. Febril Nötropenide tedavi süresi

<i>Kılavuz</i>	<i>Nötropeniden çıktı</i>	<i>Nötropeni devam ediyor</i>
IDSA	Ateş yok (48 saat), infeksiyon odağı yok, tedaviyi kes.	Nötropeniden çıkana kadar devam et. Düşük riskli olan, infeksiyon odağı olmayan, 5-7 gün ateşi olmayanda tedaviyi kes
Alman	Düşük riskli ise ateş düştükten sonraki 3 ateşsiz günde tedaviyi tamamla, orta riskli grupta ateş düşerse toplam 10 gün tedavi, yüksek riskli grupta Eğer nötrofil sayısı 1000/mm ³ üzerine çıkmışsa 2 ateşsiz gün yeterli ancak toplam süre 7 günden az olmamalı.	Yüksek riskli grupta, ateş 72 saatte düşmüş ise ve nötrofil sayısı 1000/mm ³ altında ise 7 ateşsiz günde kes.
Japon	3-5 gün afebril olup, nötrofil sayısı 500/mm ³ üzerinde olanlarda tedavi süresi 7 gün, Ateş devam ediyor ancak nötrofil sayısı artıyorsa, nötrofil 500/mm ³ üzerine çıktıktan 4-5 gün sonra kesilebilir.	3-5. gün afebril olup, nötrofil sayısı 500/mm ³ altında ise 15 ateşsiz günde kesilebilir. Ateş devam ediyor ancak nötrofil sayısı halen 500/mm ³ altında ise tedaviye haftalar boyunca devam edilebilir.
Türk (Erişkin)	Ateş düştü, toplam 7-10 gün tedavi.	Ateş düştü, stabil toplam 7-10 gün tedavi. Ateş yok, genel durumu bozuk ise nötropeniden çıkana kadar devam et. Ateş devam ediyor, etken yok, stabil ise bir hafta sonunda değerlendirilir. Ateş devam ediyor, genel durum iyi değilse modifikasyonları yap.
Türk (Pediatrik)	3-5. günde ateş düştü, nötrofil sayısı 500/mm ³ üzerinde ise 48 saat sonra tedaviyi kes. Ateş devam ediyorsa nötrofil sayısını 500/mm ³ üzerinde olduktan sonraki 4-5 günde kes.	3-5. günde ateş düştü, nötrofil sayısı 100-500/mm ³ , stabil hasta ateşsiz 5-7 günde kes. Yüksek riskli ise 2 hafta devam et. Ateş devam ediyorsa 2 hafta ilaca devam et ve stabil olunca kes.

Tablo 7. Antifungal tedavi

<i>Kılavuz</i>	<i>Amfoterisin-B</i>	<i>Flukonazol</i>
IDSA	5 gün ateşi varsa Amfo-B ekle 5 gün ateşi var ancak nötropeniden çıkacak ve fungal infeksiyon bulgusu olmayanda bekle	Yalnız Aspergillus ve azol dirençli Candida görülmemeyen, flukonazol profilaksisi almamış, sinus ve pulmoner infiltratı olmayan hastalarda
Alman	72-96 saatte ateş var, klinik stabil değil, flukonazol, amfo-B, itrakonazol, vorikonazol, caspofungin kullanılabilir.	Ateş yine devam ederse (72-96 saat) flukonazol kes, amfo-B, itrakonazol, vorikonazol, caspofungin ver. Azol dirençli Candida infeksiyonu sık olan yerlerde Flukonazol verme. Flukonazol profilaksisi alanlarda Flukonazol sorunu olabilir.
Japon	5 günden fazla ateşi olanlarda antifungal ekle. Flukonazol, amfo-B veya Micafungin kullanılabilir.	Azol profilaksisi yapılanlarda Flukonazol kullanma
Türk (Erişkin)	5 veya daha fazla gün ateşi varsa Amfo-B ekle 5 veya daha fazla gün ateşi var ancak nötropeniden çıkacak ve fungal infeksiyon bulgusu olmayanda bekle. Amfo-B, caspofungin, vorikonazol	Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, flukonazole dirençli olan bir maya ile kolonize ise, flukonazole direnç oranı yüksek ise, sinus veya pulmoner infeksiyonu düşündürdiren belirti ve/veya bulgular varsa empirik tedavide flukonazol önerilmez.
Türk (Pediatrik)	Yüksek riskli hastalarda 5. günde, düşük riskli hastalarda 7. günde eklenebilir. Lipid formülasyonlar Nefrotoksisite ve hepatotoksisite olan hastalarda kullanılmalı.	Aspergillus ve azol dirençli Candida görülmemeyen merkezlerde, sinüzit ve pnömoni gösterilmeyen hastalarda.

Kaynaklar

1. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Flora 2004; 9:5-28
2. Pediatrik febril nötropeni Kılavuzu. Flora 2004; 9: 73-105
3. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey et al. CID 2002; 34:730-751
4. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T et al. Sociedad Chilena de Infectología; Sociedad Chilena de Hematología. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. Rev Chilena Infectol. 2005; 22 Suppl 2:S79-113.
5. Jun HX, Zhixiang S, Chun W et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. Int J Antimicrob Agents. 2005 Dec; 26 Suppl 2:S128-32;
6. 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 Oct; 82 Suppl 2:S105-17. Epub 2003 Sep 09.
7. Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkin Hastalarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002. Özlem Özdemir, Levent Tabak, Hamdi Akan et al. Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoniler Alt Çalışma Grubu. Toraks Dergisi 2002; 3(Suppl):27-42
8. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. Howard Ozer, James O. Armitage, Charles L. Bennett et al. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 20 (October 15), 2000: 3558-3585

Yeni Avrupa Febril Nötropeni Kılavuzu Neler Getiriyor?

Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Son yıllarda febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisine yönelik çok sayıda değişik kılavuz yayınlanmıştır. Ancak IDSA dışındaki kılavuzların çeşitli ülkelerdeki yerel dernekler tarafından yayınlanması ve daha çok sadece kılavuzu yayınlayan derneğin ve bulunduğu ülkenin bilim adamlarının görüşlerini yansıtmaması dikkate alındığında uluslararası görüşü yansıtan ve kendinden önceki kılavuzlarda değinilmemiş konularda öneriler sunan bir kılavuzun gerekliliğini haklı kılmaktadır.

Yukarıda sayılan görüşlerden hareketle Avrupa'da febril nötropeni ile uğraşan ve değişik bilimsel kuruluşların çatısı altında örgütlenmiş hematolog, onkolog, infeksiyon hastalıkları uzmanı ve mikrobiyoloji uzmanlarından oluşan bir grup bilim adamı 30 Eylül 1 Ekim 2005 tarihleri arasında Fransa'nın Nice kentinde "First European Conference on Infection in Leukemia (ECIL-1)" adlı bir toplantıda biraraya geldiler. Toplantıda temsil edilen dernek ve bilimsel kuruluşlar arasında "EORTC-İnfeksiyon Hastalıkları Grubu-IDG", "Immunocompromised Host Society", "European Bone Marrow Transplantation Derneği İnfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu" ve "Leukemia Net" yer almaktaydı. Toplantıya 24 ülkeden 56 bilim adamı katıldı.

Toplantı sırasında üzerinde görüşbirliği sağlanarak öneriler belirlenen beş ana konu belirlendi. Bunlar sırasıyla:

Kinolon profilaksisi
Aminoglikozid kullanımı
Glikopeptid kullanımı
Empirik antifungal tedavi
Antifungal profilaksi
Antifungal tedavi (*Aspergillus* ve *kandida*) olarak tartışıldı.

Her konu için bir çalışma grubu tarafından hazırlanan öneriler toplantının son günü tartışılarak kısa öneriler listesi hazırlandı. Bu önerilerin 2006 yılı içinde çeşitli bilimsel dergilerde yayınlanması planlanmaktadır.

Yukarıda sayılan başlıklarda belirlenen önerilerden antibakteriyel tedaviye ilişkin öneriler kısaca aşağıda özetlenmiştir:

1) Kinolon profilaksisi:

- akut lösemi için intensif kemoterapi alan erişkin hastalara,
- myeloablatif tedavi sonrası kök hücre nakli yapılacak erişkin hastalar
- dirençli gram-negatif bakteri sıklığı düşük ünitelerde uygulanabilir.

Profilaksiye ilişkin özellikler aşağıda sıralanmıştır:

- Kemoterapi ile başlanmalı
- Empirik antibiyotik tedavisi başlandığında sonlandırılmalı
- Kullanılması önerilen ilaçlar
 - Siprofloksasin 2 X 500 mg
 - Levofloksasin 1 X 500 mg
- Profilaksi verilen hastalarda periyodik monitorizasyon yapılmalıdır.
Bu monitorizasyon
 - Empirik tedavi kullanımı
 - Gram-negatiflerde kinolon direnci
 - Mortalite verilerini kapsamalıdır.
- Profilaksi uygulanan hastalarda empirik tedavi başlandığı takdirde
 - Empirik tedavi olası dirençli patojenleri kapsamalı (*P. aeruginosa* ve kinolon dirençli suşlar)
 - 1. basamak empirik tedavi başarısız kalırsa MDR gram-pozitif'ler de dikkate alınmalıdır.

2) **Empirik aminoglikozid kullanımı:** Bu başlık altında üzerinde görüşbirliğine varılan noktalar aşağıda gösterilmiştir:

- Genel olarak beta-laktam monoterapisi aminoglikozid kombinasyonu kadar etkin ve daha az toksik
- Ateşi süren hastalara aminoglikozid eklemek gereksiz

Mikrobiyolojik kanıtlanmış gram-negatif infeksiyonlarda aminoglikozid eklemek gereksiz

- *P. aeruginosa* veya dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonu şüphesi, pnömoni varlığında ve direnç gelişimini engellemek için aminoglikozid eklemek gereksiz
- Tek doz uygulamak yeterli
- Sadece ağır sepsis ve septik şok halinde kullanılmalı

3) **Empirik glikopeptid kullanımı:**

- Başlangıçtaki empirik tedavide gereksiz
- Empirik tedaviye ekleme

Perzistan ateş halinde gereksiz. Buna karşın;

- a. Hipotansiyon ve şok
- b. Dirençli Gram-pozitif infeksiyon
- c. MRSA kolonizasyonu
- d. Olası dirençli gram-pozitiflere bağlı klinik dökümanente infeksiyon (kateter, cilt) durumunda gerekli olabilir.

Antifungal tedaviye ilişkin tartışılan 3 başlıktaki önerilerin ayrıntıları Simpozyum sırasında tartışılacaktır.

Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Yenilikler

Esin Şenol

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İlki 2004 yılında basılan (Flora 2004; 9(1):5-28), Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından Türkiye’de ateşli nötropenik hastaların izlemine yardımcı olmak amacıyla hazırlanan kılavuz, yeni kılavuzlar, bu hastaların tedavi ve tanısında yeni onay alan ajanlar ve yöntemler ve güncel gelişmeler nedeniyle 2005 yılı Şubat ayında 6. FEN Simpozyumunda, Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından oluşturulan gruplar ile tartışılarak güncellenmiştir. Eklenmesi benimsenen yenilikler şöyle özetlenebilir.

Tanımlar ve Risk Grubu: Esin Şenol-Hamdi Akan başkanlığında: Harika Çelebi, İnci İlhan, Volkan Hazar, Alev Türker, Ayşe Kars, Murat Tombuloğlu, Aynur Uğur Bilgin, Hürrem Bodur, Bayram Aydoslu, Rejin Kebudi; Ateşli nötropenik hastalarda tanımlar ve risk belirlenmesinde; Ülkemizde yaygın ateş ölçüm yönteminin hala aksiller ölçüm olduğu göz önünde bulundurularak, aksiler ölçümde 37.5 °C tanımının eklenmesi benimsenmiştir. Diğer yandan, nötropenik kanserli hastalarda risk tanımlanmasında kullanılan MASCC (Multinational Association for Supportive Care’in Cancer) skorum sisteminin, oral tedavi veya ayaktan parenteral tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde prediktif değeri yüksek ve çalışmalarla desteklenmiş olması nedeniyle korunmasına karar verilmiştir.

Tanı Yöntemleri Grubu; Halit Özsüt-Özay Akan başkanlığında: Sevtap Arıkan, Önder Ergönül, Nurcan Baykam, Hande Arslan, Özlem Özdemir, Macir Arıyürek, Hüseyin Turgut Gülten Seçmeer, Gülçin Altınok. Bu bölüm ile ilgili ise; invazif fungal enfeksiyon tedavisinde pre-emptif tedavi olanağı sağlayacak, invazif-olmayan serolojik, moleküler yöntemlerden duyarlılık ve özgüllüğü iyi olanlar ve çalışmalarla desteklenenlerin ve YRBT (Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi)’nin, tanısal yöntemler olarak bu hastaları izlemeyen merkezlerde kullanılması önerilmiştir.

Antibakteriyel Tedavi ve Profilaksi Grubu: Murat Akova-Volkan Korten Başkanlığında: Yeşim Çetinkaya Şardan, Rahmet Ceylan, Tezer Kutluk, Nurdan Taçyıldız, Ahmet Demirkazık, Mehmet Şencan, Fahir Özkalemkaş, Osman Özcebe, Özgür Özyılkan, Recep Öztürk, Serap Gencer, Lebriz Yüksel Soycan, Kamuran Sayılır, Gülşen İskender. Bu bölüm ile ilgili; etken bakteriler bölümünden anaerobik bakterilerin etken olduğu ifadesi çıkarılmış ve Rituximab gibi ajanların tüberküloz riskini artırabileceği vurgulanmıştır. Seçilmiş gruplarda kinolon profilaksisinin yapılabileceği ancak bu

yapılacaksa bu merkezde kinolon direnç surveyansının yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Nötropenik hastalarda VRE surveyansının yapılabileceği ve bu hastalarda çoklu dirençli gram-negatiflerin (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *S. maltophilia*) sorun yaratabileceği vurgulanmıştır.

Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin 10 günden kısa, ANC sayısının 100'ün altında olmaması koşulları çıkarılmıştır.

Kombinasyon tedavilerinde, beta-laktam ajan seçeneği olarak tikarsilin-klavulonat çıkarılmıştır.

Glikopeptidli kombinasyonlar için beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olma koşulu kaldırılmıştır.

İlk 72. saatte ateşi düşen FÜO grubu hastalarda aminoglikozid başlangıç tedavisinde yer almışsa bu ajanın kesilebileceği belirtilmiştir.

İkinci- üçüncü hafta sonunda, 2 hafta antifungal tedavi almış ancak ateşi devam eden hastalarda hastanın iyi olması koşulu ile antibiyotiklerin kesilerek hastanın yeniden değerlendirilmesinin uygun olacağı benimsenmiştir. Gene ateşi 72. saat sonunda devam eden ancak genel durumu iyi hastalarda, 5 günden önce antibiyotik değişikliği gerekmeceği belirtilmiştir.

Antifungal Tedavi ve Profilaksi Grubu: Ömrüm Uzun başkanlığında: Hakan Göker, Yahya Büyükaşık, Rabin Saba, Ziya Kuruüzüm, Ali Mert, Yeşim Taşova, Sema Anak ise Caspofungin ateşli nötropenik hastaların empirik tedavisi için yapılan geniş bir çalışma ile onay aldığından, bu ajanın empirik tedavi seçeneklerine eklenmesi benimsenmiştir. İnvazif aspergillozis (IA) tedavisi için de yeni bir triazol olan vorikonazol kullanım onayı almış ve kılavuzumuzdaki IA tedavi seçeneklerine eklenmesi benimsenmiştir. Gene Caspofungin tedavi yanıtızlığı veya tedaviye tolerans olmaması durumunda, IA kurtarma tedavi seçenekleri arasına eklenmiştir.

Organ Transplantasyonu ve İnfeksiyon İlişkisi

Hande Arslan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Son birkaç dekatta hastalıkların fizyopatolojisi konusunda sağlanan aydınlanma, tanı ve tedavi yöntemlerindeki hızlı gelişmeler, organ ve doku transplantasyonu alanında da ciddi atılımlar yapılmasına neden oldu. Böylece insan immünobiyolojisi üzerinde ilginç deneyler olarak başlayan transplantasyon uygulamaları, son kırk yıllık dönem içinde hızla gelişerek son dönem kalp, böbrek, akciğer, karaciğer hastalıkları için rutin bir tedavi yöntemi haline geldi. Günümüzde dünyada her yıl 40000 transplantasyon gerçekleştirilmektedir ve çoğu merkezde bir yıllık greft sağkalım oranı %90'ın üzerindedir.

Ülkemizde ilk başarılı organ transplantasyonu 1975 yılında böbrek nakli olarak gerçekleştirilmiş ve 2004 yılının sonuna kadar; 7025 böbrek, 948 karaciğer, 154 kalp, 196 kalp kapağı transplantasyonu başarı ile uygulanmıştır.

Transplantasyonda yaşanan gelişmelere ve hergün yeni bir transplantasyon alanının gelişerek tedavi pratiğine girmesine karşın transplantasyon başarısının önünde iki zorlu engel ilk günden bugüne var olmaya devam etmektedir. Bunlar;

1. Allograft rejeksiyonu
2. Fırsatçı mikroorganizmalarla gelişenler başta olmak üzere infeksiyonlardır.

Bu engeller birbiri ile doğrudan ilişkilidir ve immünsüpresif tedavi ile sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişirler.

Bu hasta grubunda başta fırsatçı mikroorganizmalarla gelişenler olmak üzere infeksiyon riskini belirleyen üç faktör:

1. Operasyon sırasında gelişen teknik ve anatomik komplikasyonlar
2. Hastanın bulunduğu ortamda maruz kaldığı mikroorganizma yoğunluğu (epidemiyolojik temas)
3. İmmünsüpresyonun net durumudur.

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda infeksiyon gelişiminin geçen zaman ile ilişkisi:

Hemen her tip solid organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif rejimler birbirine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle transplantasyon sonrası immünyetmezlik genel olarak aynı mekanizmalarla ortaya çıkmakta ve tüm transplant hastalarında gözlenen infeksiyonlar benzerlik göstermektedir. Bunu bozan iki durum cerrahi alan ilişkili infeksiyonlar ve yoğun epidemiyolojik temastır.

Organ alıcılarında, transplantasyon sonrası geçen zaman ile gelişen infeksiyonların tipleri arasında kesin bir ilişki bulunmaktadır. Transplantasyon sonrası dönem infeksiyonlar açısından 3 temel zaman dilimine bölünebilir;

1. Transplantasyon sonrası ilk bir ayda gelişen infeksiyonlar;

a. Allograftla taşınan infeksiyonlar

b. Alıcıda transplantasyon öncesi var olup, transplantasyon sonrası devam eden infeksiyonlar

c. Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen infeksiyonlar.

a. Allograftla taşınan infeksiyonlar;

Nadir olarak gelişen de transplantasyon sırasında donör organ veya dokuda var olan infeksiyonlar, transplantasyon sonrası dönemde alıcı için belirgin bir risktir. Yayınlarında HIV, HBV ve diğer sistemik viral infeksiyonların allograft tarafından taşındığı bildirilmiştir. 2004 yılında subaraknoid kanama nedeniyle öldüğü kabul edilen ve rutin verici taraması sırasında transplantasyon için kontrendikasyon kabul edilebilecek hiçbir patolojiye saptanmayan donörden yapılan organ transplantasyonları sonrası 4 alıcıda (iki böbrek, bir karaciğer ve bir iliak arter) gelişen kuduz ensefalitine bağlı ölümler bu bulaş yolunun önemini vurgulamakta oldukça çarpıcı örneklerdir.

Donör adaylarının bir çoğu beyin ölümü bildirilmeden önce YBÜ'lerde oldukça agresif tedaviler (çoklu damar kateterizasyonu, mesane kateterizasyonu, solunum desteği, hemodiyaliz vb.) alarak takip edilmektedirler. Bu nedenle adaylarda başta kan-dolaşım infeksiyonları olmak üzere bakteriyel ve fungal infeksiyonlar sık görülür. Bu infeksiyonların transplantasyon sonrası alıcıda ağır infeksiyonlara yol açabildiği, en azından cerrahi dikişlere zarar verdiği ve mikotik anevrizmalara neden olduğu gösterilmiştir.

b. Alıcı adaylarının infeksiyonları:

Alıcıda transplantasyon öncesi var olan infeksiyonlar transplantasyon sonrası ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Alıcı adayını transplantasyona hazırlarken ilk kural transplantasyon öncesi tedavisi mümkün olan tüm infeksiyonların tedavi edilmesidir. Böbrek transplantasyonu yapılacak son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz bu tür tedaviler için zaman sağlar. Ancak böbrek dışı transplantasyon alıcı adaylarının genellikle böyle bir şansı yoktur.

Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen infeksiyonlar: Transplantasyon sonrası ilk ay gelişen infeksiyonların %95'i benzer cerrahi uygulanan hastalarda görülebilecek olan cerrahi alan, solunum yolu, üriner sistem, damar yolu, kateter infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonların insidansını belirleyen temel faktör operasyonun tipi, cerrahi teknik başarı, postoperatif bakımdır. Diğer bütün hastalarda olduğu gibi bu hastalarda infeksiyon riski; damar içi girişimlerin ve drenaj kateterlerinin süresi, cerrahi işlem sırasında yerleştirilen stentler ve diğer yabancı cisimlerin, devitalize doku ve sıvı kolleksiyonlarının varlığı ile artmaktadır. Bu risk faktörlerinin varlığında antimikrobiyal profilaksi sadece infeksiyon gelişimini geciktirir. Buna karşın teknik ve anatomik problemlerin düzeltilmesi ile birlikte uygulanan antimikrobiyal tedavi bu hastalardaki başarının tek yoludur.

Transplantasyonu takiben ilk ay içinde immünsüpresif tedavi ilaç düzeyleri en yüksek seviyede olmasına karşın, bu dönemde fırsatçı infeksiyon riski oldukça düşüktür. Çünkü net immünosüpresyon bu ayın sonunda etkisini göstermeye başlayacaktır. Bu dönemde gelişen fırsatçı infeksiyonlar çoğunlukla yüksek oranda teması veya donör veya alıcıda daha önceden var olan infeksiyonu düşündürür.

2. Transplantasyon sonrası 1-6. aylar arasında gelişen infeksiyonlar:

Solid organ transplantasyonu sonrasında immünsüpresyonun en yoğun yaşandığı dönemdir. Bu dönemde özellikle CMV başta olmak üzere, EBV, HHV6 gibi Herpes grubu virüsler ve HBV, HCV infeksiyonları etkin olarak görülür. Bu dönemdeki febril atakların yaklaşık 2/3'ü CMV'ye bağlı olarak gelişir.

Ayrıca hem kalıcı immünsüpresif tedavi hem de immünmodülatör viral infeksiyonların etkisi ile *P. carinii*, *L. monocytogenes* ve *Aspergillus* gibi fırsatçı infeksiyonlar da sık görülmektedir.

3. Transplantasyondan 6 ay sonra görülen infeksiyonlar:

Bu dönemde nakil edilen organı çalışan alıcılar infeksiyon yönünden üçe ayrılırlar:

1. Alıcıların %80'inde allograft fonksiyonları iyidir ve daimi düşük doz immünsüpresif tedavi kullanılmaktadırlar. Bu grupta en çok saptanan infeksiyonlar, toplum kökenli respiratuvar viral infeksiyonlardır.

2. Olguların %15'inde hepatit virüsleri, papilloma virus, HHV8 veya HIV'in neden olduğu kronik ve/veya progresif viral infeksiyonlar mevcuttur. Etkin antiviral tedavi almayanlarda progresif karaciğer hastalığı, hepatosellüler CA, squamatöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu, korioretinit veya AIDS tablosu gelişebilir.

3. Az sayıda hasta rekürrent veya kronik rejeksiyon nedeniyle bu dönemde de ciddi immünoşüpresyona maruz kalabilir. Bu hastalarda immünmodölatör viruslarla gelişen enfeksiyonlar saptanabilir. Yine *P.carinii*, *C.neoformans*, *Nocardia*, *Aspergillus* ve diğeri fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk taşırlar.

Solid Organ Transplantasyonu Sonrasında Enfeksiyon Gelişimini Önlemeye Yönelik Klavuz

Organ transplantasyonunun ülkemizde de yaygın bir tedavi yöntemi haline geldiği göz önüne alındığında bu hasta grubu ile ilgilenen uzmanlık dallarının hastaya yaklaşımı çok net olarak bilmesi gereklidir. Bu nedenle transplantasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında enfeksiyon açısından yaklaşımı sağlayacak klavuzların olması, bu hastalar için çok önemli olan zaman kaybını önleyecek daha uzun ve sağlıklı hasta ve organ sağkalımına yardımcı olacaktır. SOT sonrası enfeksiyonların önlenmesi için geliştirilecek olan klavuzdan beklenenler;

Transplantasyon öncesinde; alıcıda var olan veya donör organdan bulaşabilecek enfeksiyonların irdelenmesini, verilecek organın uygunluğunun belirlenmesini sağlaması, alıcı adayında transplantasyon sonrası gelişmesi önlenebilecek enfeksiyonlara karşı bağışıklama önerilerini içermesi *Transplantasyon sırasında*; uygulanacak profilaksi önerilerini içermesi

Transplantasyon sonrasında; enfeksiyon gelişiminin önlenmesi (epidemiolojik temastan kaçınma, kemoprofilaksi gb.) için öneriler içermesi, gelişebilecek enfeksiyonların tanı yöntemlerini ve tedavi seçeneklerini (nakil organ ve kullanılan immünoşüpresif ajanlarla etkileşimlerini göz önüne alarak) içermesidir.

Kaynaklar

1. Kahan BD, Trancoso P. Introduction to solid organ transplantation. Bowden RA, Ljungman P, Paya C.(Eds.) Transplant infections. Lippincot Williams & Wilkins, Philedelphia, 2003, S:17-27.
2. Rubin R H, Tolkof-Rubin N. Risk and epidemiology of infections after renal transplantation Bowden RA, Ljungman P, Paya C.(Eds.) Transplant infections. Lippincot Williams &Wilkins, Philedelphia, 2003, S:99-120.
3. Young L R, Palmer S. Community respiratory viral infections; An overlooked cause of morbidity and mortality in transplant recipients.Singh.N, Aguado JM (Eds.)Infectious complications in transplant recipients Kuwer Academic publishers, Boston, 2000, S:31-57.
4. Fishman JA, Rubin HR. Infection in organ transplant recipients. New Engl J Med 1998; 24:1741-50.
5. Singh N,Chang FY, Gayowski T. Fever in liver transplant recipients in the invasive care unit. Clin transplantation 1999; 13:504-511.
6. Husain S,Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with the antimicrobials. Clin Infect Dis 2002; 35:53-61.

7. Tolkof-Rubin N, Rubin R H. Infection in solid organ transplants. Cohen J, Powderly W (eds). Infectious Diseases. Mosby, Edinburgh 2004, S:1099-1107.
8. Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients---Alabama, Arkansas, Oklahoma and Texas, 2004 MMWR Dispatch on the MMWR website. (<http://www.cdc.gov/mmwr>)
9. Haberal M. Development of transplantation in Turkey. Transplant Proc. 2001; 33(7-8); 3027-9.
10. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Koordinasyon Merkezi 2004 verileri
11. Organ Nakli Koordinatörleri / Yıllara göre yapılan toplam organ ve doku nakilleri www.onkod.org.