

**KLİNİK ARAŞTIRMA****AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ****EVALUATION OF FEBRILE NEUTROPENIC EPISODES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA****Gülsüm Akgün ÇAĞLIYAN  
Meltem AVCI  
Murat AKŞİT  
Oktay BİLGİR****ÖZET**

**Amaç:** İnfeksiyonlar, febril nütropenik hastalarda en önemli morbitide ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, akut myeloid lösemi (AML)'li hastalarda gelişen febril nütropeni atakların (FNA)'nın; infeksiyon kategorilerinin, izole edilen patojen mikroorganizmalar ve duyarlılıklarının ve mortalite oranının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin Hematoloji Kliniğinde 2012-13 yılları arasında izlenen 47 AML hastası alındı. 111 FNEs geriye dönük değerlendirildi. Febril nütropeni kriterlerini karşılayan hastaların ataklarında infeksiyonlar; mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 28'i (%59.5) erkek, 19'u (%40.5) kadındı. Yaş ortalaması 57±15 olarak bulundu. FNEs'in %12.6'sı klinik olarak tanımlanmış, %55.9'u mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar, %34.2'si nedeni bilinmeyen ateş olarak saptandı. Klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ataklarda en sık görülen enfeksiyon odağı pnömoni (%41.4) idi. Atakların %54.1'inde etken saptandı. İzole edilen mikroorganizmaların %57'si gram negatif bakteri, %36.2'si gram pozitif bakteri ve %6.8'i maya türü mantarlardı. Etkenlerin çoğu çok ilaca dirençli olarak bulundu. Kaba mortalite %21.2 olarak bulundu.

**Sonuç:** Febril nütropenik atakların yönetiminde dirençli bakterilerle infeksiyonların önlenmesi için; etkin infeksiyon kontrol programlarının uygulanması, izlem sonuçlarının düzenli olarak değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenerek, akılcı antibiyotik politikalarının uygulanması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut miyeloid lösemi, Febril nütropeni atakları

**Hematoloji Kliniği**

(Uz. Dr. G A Çağlıyan, Doç. Dr. O. Bilgir)

**İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

(Doç. Dr. M Avcı )

**Biyokimya Kliniği**

(Dr. M Akşit)

**İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, İZMİR**

**Yazışma:** Uz. Dr. G A Çağlıyan

## SUMMARY

**Aim:** Infections in febrile neutropenic patients is the most important cause of morbidity and mortality. This study was performed to evaluate the infection categories, isolated pathogen microorganisms, antimicrobial susceptibility patterns and mortality ratio of febrile neutropenic episodes (FNEs).

**Material and Method:** In the study, 47 patients who were treated because of acute myeloid leukemia (AML) at Izmir Bozyaka Training and Research Hospital's adult hematology clinic between 2012 and 2013. 111 FNEs were examined retrospectively. Infections of patients who met FNE criterias were categorized as microbiologic defined infection (MDI), clinical defined infection (CDI) and fever of unknown origin (FUO).

**Findings:** 28 (59.5%) patients were male and 19 (40.5%) female. The mean age was found  $57 \pm 15$  years. FNEs was evaluated in 12.6% CDI, 55.9% MDI, and 34.2% FUO categories. The most observed clinical manifestations were pneumoniae (41.4%). pathogen microorganisms were determined from 54.1 of the FNEs. Isolated microorganisms from cultures from cultures were 57% were gram-negative bacteria, 36.2% were gram-positive, and 8.5% were fungus. Most of the pathogens were multi drug resistant. The crude mortality were found 21.2%.

**Conclusion:** As for the prevention of resistant bacterial infections in the management of the FNEs, implementation of effective infection control programmes, continual assessment of surveillance results and administration of rational antibiotic policies through monitoring antibiotic sensitivities are required.

**Key words:** Acute myeloid leukemia, Febrile neutropenic episodes

## GİRİŞ

Akut lösemiler, olgunlaşma ve farklılaşma özelliğini kaybetmiş hematopoietik öncül hücrelerin, kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalık grubudur. Akut miyeloid lösemi (AML), erişkinlerde görülen en sık lösemidir. Son yıllarda AML tedavisinde kemoterapi protokollerinin gelişmesi ile iyileşme oranlarını artarken, sebep oldukları imünsupresyon ve nötropeni hastaları beklenenden ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Gelişen ciddi nötropeni hastaneye yatışa ve ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanmasını zorunlu kılmaktadır. Hematolojik maliniteleri olan hastaların yaklaşık %80'inde, solid tümörleri olan hastaların %10-%50'sinde nötropeni ile ilişkili bir veya daha fazla kemoterapi döngüsü sırasında ateş görülmektedir (1) Febril nötropeni aynı zamanda önemli oranda morbidite, mortalite, kemoterapi tedavisinde azaltma-erteleme ve maliyet ile ilişkilendirilmektedir. Febril nötropeni gelişimi açısından bildirilen risk faktörleri; ileri yaş, hasta performans durumunun zayıf olması, ilerlemiş hastalık, bazı komorbid hastalıkların varlığı, başlangıçta kırmızı küre hücrelerinin düşük olması, düşük vücut yüzey alanı/vücut kitle indeksi, mielosüpresif kemoterapi tedavileri ve spesifik genetik polimorfizm olarak bildirilmektedir (1-4).

Bu çalışmada AML'li hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarının; infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, uygulanan antibiyotik tedavileri ve mortalite oranı açısından incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hematoloji Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya 2012-2013 tarihleri arasında merkezimizde izlenen 47 erişkin AML hastası alındı. Çalışmada bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 111 FNA geriye dönük değerlendirildi. Hastalara AML tanısı tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi, akım sitometri ve sitogenetik değerlendirme ile konuldu.

Febril nötropeni; tek seferde  $38.3^{\circ}\text{C}$  ve üstü veya bir saat süreyle  $38-38.2^{\circ}\text{C}$  arası vücut ısısı olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup 24-48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi.

Nötropenik hastalarda febril ataklar mikrobiyolojik ve klinik olarak tanımlanmış ve nedeni açıklanamayan ateş olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon; kan kültürü pozitif, ancak klinik oda tanımlanamayan infeksiyon veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon; klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyon (CDI) olarak tanımlandı. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ise kanıtlanmış mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak değerlendirildi (3).

Hastaların öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede ağız, farinks, akciğer, perianal bölge, göz, cilt ve kateter bölgeleri dikkatli bir şekilde değerlendirildi. Risk skoru olarak Kanser Destek Bakımı Çokuluslu Derneği (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (KDBÇD) kriterleri kullanıldı (3).

Hastaların nötropenik ateş durumunda her hasta için en az 2 adet kan kültürü (kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü kateterden), idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden kültürler alındı., akciğer grafisi, tam kan sayımı, tam idrar analizi değerlendirildi. Hastalarda akciğer infiltrasyonu varlığında akciğer tomografisi çekildi.

Ampirik tedavide doz karaciğer ve böbrek işlevlerine göre ayarlanarak, piperasilin/ tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV), veya meropenem (1 gr/ 8 saat IV) den yalnızca biri uygulandı. Hastalar ateş kaybolana ve kemik iliği fonksiyonları düzelene kadar yakın izlendi. Kültürde saptanan etkene göre antimikrobiyal tedavi düzenlendi. Hastalarda 3-5. günlerde ateş yanıtı sağlanamazsa tedaviye antifungal eklendi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS.15.0 istatistik programı kullanıldı. Ölçümsel değerşkenlerimiz ortalama ± standart sapma (SD) ile kategorik değerşkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değerşkenlerin gruplar-arası karşılaştırılması ki-kare analizi ile test edildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 47 hastanın 28 (%59.5)'i erkek, 19 (%40.5)'u kadındı. Ortalama yaş  $57 \pm 15$  olarak bulundu. 111 febril nötropeni atağı saptandı. Tüm hastalarda (KDBÇD)skoru 21'den düşük bulundu. Ortalama nötrofil sayısı  $84 \pm 77.03$  (0-330) olarak saptandı (Tablo 1). Febril nötropeni ataklarının %55.9'unda MTE, %12.6'sında KTE saptandı. Nedeni bilinmeyen ateş oranı ise %34.2 bulundu. En sık saptanan enfeksiyon türü pnömoni (%41.4) idi. Hastaların %18'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %13.5'inde sepsis, %9.9'unda üriner sistem enfeksiyonu, %4.5'unda gastrointestinal sistem enfeksiyonu, %4.5'unda perianal enfeksiyon, %2.7'sinde deri enfeksiyonu, %0.9'unda diş absesi, %0.9'unda pnömoni ve gastrointestinal enfeksiyon eş zamanlı, %0.9'unda pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu eş zamanlı olarak saptandı (Tablo 2). Febril nötropenik atakların %54'ünde etken tespit edildi. Kültürlerden

izole edilen patojen mikroorganizmaların %57'si gram negatif bakteriler, %36.2'si gram pozitif bakteriler ve %6.8'i maya türü mantarlardı. En sık saptanan ilk iki etken E. coli (%21) ve enterokok türleri (%19) idi. E. coli ve *Klebsiella pneumoniae* GSBL pozitifliği sırasıyla %50, %40, *Acinetobacter Baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da karbapenem direnci %100 ve enterokok türlerinde vankomisin direnci %50 olarak bulundu. Toplam 10 hasta kaybedildi, kaba mortalite oranı %21.27 olarak saptandı. Ölen hastaların 6'sında pnömosepsis, 1'inde ürosepsis, 1'inde genitoüriner enfeksiyon, 1'inde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve 1'inde NBA vardı.

**Tablo 1.** Demografik veriler ve bazı özellikler

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	47
Atak sayısı	111
Kadın/erkek	19/28
Yaş ortalaması	$57 \pm 15$
KDBÇD skoru < 21	47 (100)
Ortalama nötrofil sayısı	$84 \pm 77.03$

**Tablo 2.** Enfeksiyon kategori ve türleri

İnfeksiyon kategorileri	Sayı (%)
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış	62 (55.9)
Klinik olarak kanıtlanmış	14 (12.6)
Nedeni bilinmeyen ateş	38 (34.2)
<b>İnfeksiyon türleri</b>	
Pnömoni	46 (41.4)
Üst solunum yolu	20 (18)
Sepsis	15 (13.5)
Üriner sistem	11 (9.9)
Gastrointestinal	5 (4.5)
Perianal	5 (4.5)
Deri	3 (2.7)
Diş absesi	1 (0.9)
Pnömoni ve gastrointestinal	1 (0.9)
Pnömoni ve üriner	1 (0.9)

**Tablo 3.** İnfeksiyonlardaki Etkenler

Mikroorganizma	Sayı (%)
Escherichia coli	12 (21)
Enterokok türleri	11 (19)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (10.5)
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	6 (10.5)
Koagülaz negatif stafilokok	6 (10.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (9)
Staphylococcus aureus	3 (5)
Streptokok türleri	3 (5)
Candida türleri	3 (5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2)
<b>Toplam</b>	57 (100)

## TARTIŐMA

Kanserli hastalarda infeksiyon geliŐimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Mutlak polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının  $100/\text{mm}^3$ ün altına düŐtüđu hastalarda ağır infeksiyon ve bakteremi görölme sıklığı oldukça yükselmektedir. Nötropenin derecesinin yanı sıra süresi de infeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği febril nötropenik hastalarda ilk aşamada ağır infeksiyon riski değerlendirilmesi önerilmektedir. Risk değerlendirmesi sonucunda ampirik antibiyotik tedavisinin tipi (oral/iv), tedavinin uygulanacağı yer (hastane/ev) ve antibiyotik tedavi süresi belirlenebilmektedir. Günümüzde risk sınıflan-dırmasında en yaygın kullanılan skorlama sistemi KDBD'dir (1, 5, 6). Bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda baŐlangıç nötrofil sayısı  $< 100/\text{mm}^3$  olarak saptanmış olup bu skor hastaların tümünde 21'in altında bulundu. Skorun düşük bulunması çalıŐılan hasta grubunun yüksek doz kemoterapi alan ve indüksiyon tedavisi alan AML hastaları olmasına bağlandı. Bu veriler KDBD kriterlerinin düşük-yüksek risk altında olan bireylerin tanımlanmasında ve tedavi planlanmasında kullanılması gereken duyarlı bir veri olduğunu düşün-dürdü.

Febril nötropenik hastalar infeksiyon kategorileri açısından incelendiğinde; yurtdışından yapılan bazı çalışmalarda atakların %20-30'unda KTİ, %10-25'inden bakteriyemi saptanmış olup, çoğu hastada infeksiyona ait kanıta rastlanmamıştır (7-9). Tersine ülkemizden Kandemir ve arkadaşları (10) altta yatan primer kanser türünün çoğunlukla hematolojik malinite olduğu 81 atağın %41'inde KTİ olarak, %28'inde MTİ saptarken, üçte bir olguda ateŐin nedenini bulamamışlardır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nden yapılan çalışmada (11) 30 hastada altta yatan primer hastalık hematolojik kanser, 70 hastada ise solid tümör olup 100 febril nötropenik atağın üçte ikisinde KTİ veya MTİ saptanmış, odak olarak en sık alt solunum yolları ve idrar yolu infeksiyonu bulunmuŐtur. İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniđi'nde 2002 ile 2010 tarihleri arasında izlenen 87 AML hastasında 236 FNA'in %31'inde MTİ, %40'ında KTİ ve %29'unda nedeni bilinmeyen ateş saptanmış olup KTİ'nin %47.4'ünde pnömoni en sık görölün infeksiyon türü olmuŐtur (12). Bu çalışmada da. İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Turgut Özal Tıp Merkezi verilerine benzer şekilde hastalarda %70'lere varan oranda KTİ ve MTİ saptandı, en sık gözlenen infeksiyon alt solunum yolları infeksiyonuy-

du. Çoğu çalıŐmanın (7-12) aksine MTİ oranı oldukça yüksekti. Bunun nedeni öykü, fizik muayene ve antibiyotik baŐlanılmasından önce kültür alınımının düzenli olarak yapılmasına bağlandı.

Hematolojik maliniteli hastalara uygulanan sitotoksik kemoterapinin baŐlaması ile birlikte etken dağılımında yıllara göre ve merkezlere göre farklılıklar gözlenmektedir. 1965-1970'li yıllarda baskın olan mikroorganizmalar gram-negatif patojenler iken 1980'ler ve 1990'larda kalıcı plastik venöz kateterlerin artan kullanımı nedeniyle gram-pozitifler sıklıkla saptanmaya baŐlamıştır. Ancak yakın dönem yapılan çalıŐmalar incelendiğinde; bazı merkezlerde (6, 7, 13, 14) koagölaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklar gibi gram-pozitifler ilk sıralarda yer alırken, bu çalışmada olduğu gibi E. coli, Klebsiella türleri, Acinetobacter türleri ve Pseudomonas aeruginosa suŐları gibi bazı gram-negatif patojenlerinde kimi merkezlerde (10, 11) sıklıkla saptandığı bildirilmektedir.

Günümüzde çoğul-ilaca dirençli gram-negatif ve gram-pozitif bakterinin etken olduğu infeksiyonlar giderek artan oranda birçok merkezden bildirilmektedir. E. coli ve Klebsiella türlerinde GSBL pozitifliği, P. Aeruginosa ve Acinetobacter türlerinde karbapenem direnci, S. aureus izolatlarında metisilin ve enterokok türlerinde vankomisin direnci yaygın olarak bildirilmektedir (1, 14-17). Örneğin son yıllarda Mısır'dan bir kemik iliği nakil merkezinden bildirilen bir çalışmada (18) kan kültürlerinden izole edilen patojen bakterilerin %70'i çoğul-ilaca dirençli saptanmış olup gram-pozitif bakterin tümü oksasilin dirençli bulunurken, vankomisine direnç saptanmamış, gram-negatif bakterilerde imipenem direnci %20'lerde, siprofloksasin direnci ise oldukça yüksek görölümüŐtur. Yazarlar çoğul dirençli bakterilerin oldukça yüksek oranda izole edilmesini önceden antibiyotik kullanımına ve baŐka hastanelerden hasta transferine bağlamışlardır. Ülkemizden yapılan %56.4'ü gram – pozitif, %18.9'u gram-negatif ve %24.7'si mantar olan toplam 811 kan kültür izolatının incelendiği bir çalışmada (19) koagölaz negatif stafikokok ve S. aureus'ta tüm izolatların vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu, enterokoklarda vankomisin direncinin %40'larda olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada en sık saptanan gram-negatif bakteriler; E. coli (30.2%), K. pneumoniae (20.9%) ve Proteus türleri. (18.6%) olarak bulunmuş olup imipenem ve meropenem duyarlılığı sırasıyla %89.2 ve %86.6 olarak belirtilmiştir. Bu alıŐmada GSBL pozitif E. coli suŐlarının, karbapenem dirençli maya özeliği bulunmayan gram-negatif bakterilerin ve

vanko-misin dirençli enterokok izolatlarının yüksek oranda saptanması dikkati çekmiştir. Direnç oranlarının takibine, rasyonel antibiyotik kullanımına ve infeksiyon kontrol önlemlerinin daha sıkı izlenmesi gerektiği kanısına varıldı.

Hastanede yatan ve febril nötropenik atak geçiren hastalarda kontrol edilemeyen kanser, kemoterapi başlangıcından sonra febril nötropenik atağın hızla gelişmesi, 40 yaş üstü olmak, hipotansiyon gelişmesi, invazif aspergilloz ve invazif kandidiyazis gibi fungal infeksiyon varlığı, gram-negatif ve gram-pozitif bakteremi, polimikrobiyal infeksiyon, pnömoni, altta yatan akciğer, böbrek, karaciğer, serebrovasküler, konjestif kalp yetmezliği veya diğer kardiyak hastalıklar, pulmoner emboli bulunması, başvuruda hastanın şokta olması, kortikosteroid kullanımı mortalite ile ilgili belirteç olarak bildirilmektedir (14, 20). Çeşitli çalışmalarda (11, 12, 14) mortalite oranı %5-26 arasındadır. Bu çalışmada mortalite oranı %21.2 olarak

bulunmuş olup olguların tamamına yakınında gram-negatif bakterilerin etken olduğu sepsis-septik şok saptandı. Olgular ileri yaşta olup ciddi ek hastalıkları vardı. Ayrıca hastaneye geç dönemde başvurdukları belirlendi. Mortalite oranının bazı çalışmalara (12, 14) göre yüksek bulunmasının nedeni kanser tipinin AML, buna bağlı olarak uygulanan ağır kemoterapi ve hastaların yukarıda belirtilen risk faktörlerini taşımasına bağlandı.

Sonuç olarak kliniğimizde izlenen AML hatsala-rında kemoterapi sonrasında gelişen febril nötropeni ataklarında en sık görülen infeksiyon türü pnömoni olup ülkemizde birçok merkezde olduğu gibi etken olarak dirençli gram-negatif bakterilerin saptanması sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle infeksiyon etkenleri ve duyarlılık paternlerinin yakından takip edilmesi uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanması için çok önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patient with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):56-93.
2. O'Donnell MR. Acute leukemias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th ed. Manhasset, NY: CMP Healthcare Media, Oncology Publishing Group; 2004:747-72.
3. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1):5-28.
4. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;90 190-9.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-51.
6. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(Suppl 1): S51-9.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40.
8. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35.
9. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Dec;8(4):370-8. doi: 10.1007/s11899-013-0171-4.
10. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM* 2006; 20: 98-102.
11. Özden M, Denk A, Demirdağ K, Elkıran T. Febril nötropenik olgular ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2013;2:3.
12. Cömert M, Aydoğdu I, Yetkin F, Kaya E, Erkurt M, Kuku İ. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2014;53(1):33-9.
13. Erman M, Akova M, Akan H, Kortın V, Ferhanoğlu B, Köksal I, Cetinkaya Y, Uzun O, Unal S; Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 827-31.
14. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Rovira M, et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect*. 2014 30:1-7. [Epub ahead of print].

15. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 2005; 11:254-9.
16. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. *Support Care Cancer* 2008;16:1085-8.
17. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:615-21.
18. El-Mahallawy H, Samir İ, Fattah RA, Kadry D, El-Kholy A. Source, pattern and antibiotic resistance of bloodstream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2014;26:71-7.
19. Aslan S, Citak EC, Yis R, Degirmenci S, Arman D. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey. *Indian J Microbiol.* 2012;52(2):203-8.
20. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 15;106(10):2258-66.

**İLETİŞİM:**

Uz. Dr. Gülsüm Akgün Çağlıyan  
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hematoloji Kliniği, İzmir  
Tel: 0 232 250 50 50-5643  
e-posta: drgulsumakgun@yahoo.com