
Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu

Febril Nötropeni Çalışma Grubu*
www.febrilnotropeni.net

* Kılavuzun hazırlanmasında görev alanların isim listesi, soyadına göre alfabetik sırayla metin sonunda verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. Amaç ve hazırlama yöntemi	7
2. Ateşli nötropenik hastalarda tanımlar ve risk belirlenmesi	7
2.1 Ateş tanımı	7
2.2 Nötropeni	7
2.3 İnfeksiyon kategorileri	7
2.4 Nötropenik ateşli hastada risk değerlendirmesi	7
2.5 Kateter ile ilişkili infeksiyon tanımları	8
2.6 İnvaziv fungal infeksiyon tanımları	9
3. Febril nötropenik hastada tanı yöntemleri	9
3.1 Öykü ve fizik inceleme	9
3.2 Temel laboratuvar testleri	9
3.3 Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler	9
3.4 Kan kültürleri	9
3.5 Kateter kültürleri	10
3.6 Sürveyans kültürlerinin önemi	10
3.7 Alt solunum yolu infeksiyonları	10
3.8 Gastrointestinal infeksiyonlar	10
3.8.1 Özefajit	10
3.8.2 Karın ağrısı/ishal	10

Guidelines for Diagnosis and Therapy in Febrile Neutropenic Patients

Key Words: Neutropenia, Fever, Cancer, Guideline, Therapy

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, Ateş, Kanser, Kılavuz, Tedavi

3.9 Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları	11
3.10 Fungal infeksiyonlar ve tanı yöntemleri	11
3.10.1 Rastlanan başlıca fungal infeksiyonlar ve yaklaşım modelleri	11
3.10.2 Fırsatçı fungal infeksiyonların tanısında serolojik testler	11
3.11 Ateşli nötropenik hastalarda tanıda en sık kullanılan radyolojik incelemeler	12
3.12 Moleküler yöntemlerin tanıda yeri	12
3.13 Ateşi düşmeyen hastalarda mikrobiyolojik yaklaşım	12
4. Empirik antibakteriyel tedavi	12
4.1 Etken bakteriler	12
4.2 Başvuruda tedavi planlaması	13
4.2.1 Başlangıçta empirik, IV antibakteriyel tedavi	13
4.2.2 Başlangıçta empirik, oral antibakteriyel tedavi	14
4.3 Tedavi modifikasyonları	14
4.3.1 İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda tedavi	14
4.3.2 Yetmişikinci saatte ateşi devam eden hastalarda tedavi	14
4.4 Antibakteriyel profilaksi	14
5. Empirik antifungal tedavi ve profilaksi	14
5.1 Empirik antifungal ilacın seçimi	15
5.2 Tedavi süresi	15
5.3 Antifungal profilaksi	16
6. Antiviral ilaçların kullanımı	16
7. Nötropenik hastalarda infeksiyon kontrolü	16
7.1 İzolasyon ve bariyer önlemleri	16
7.2 El hijyeni	17
7.3 Odadaki tıbbi aletler	17
7.4 Çiçekler ve oyuncaklar	17
7.5 Sağlık personeli	17
7.6 Ziyaretçiler	17
7.7 Cilt ve ağız bakımı	17
7.8 Havalandırma	18
7.9 Yapım-onarım çalışmaları	18
7.10 Temizlik	19
7.11 İntravasküler kateterlerle ilişkili bakteriyel infeksiyonların önlenmesi	19
7.12 Spesifik nozokomiyal patojenlerle ilgili öneriler	19
7.13 Süveyans	20
7.14 Su, diğer içecek ve yiyecekler	20
8. Koloni-stimülant faktör (KSF) uygulamasına ilişkin öneriler	21
8.1 Primer profilaksi	21
8.2 Sekonder profilaksi	21
8.3 Afebril nötropenide KSF tedavisi	21
8.4 Febril nötropenide KSF kullanımı	21
Ek 1. İzolasyon yöntemleri	22
Kaynaklar	25
Kılavuzun hazırlanmasına katkıda bulunanlar	28

I. AMAÇ ve HAZIRLAMA YÖNTEMİ

Bu kılavuz Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından Türkiye’de ateşli nötropenik hastaların izlemine yardımcı olmak amacı ile hazırlanmıştır. Kılavuzun amacı; ülkemizde bu tür hastaların tanı, izlem ve tedavisinde ilgilenecek tüm disiplinlerdeki hekimlere kaynak bir belge sağlamak ve izlemde yardımcı olmaktır. Kılavuzun hazırlanma sürecinde hematoloji, onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları ve mikrobiyoloji alanında deneyimli uzmanlar görev almıştır. Bu amaçla 30-31 Mart 2002 tarihlerinde Ankara’da toplanan uzmanlar grubu tarafından hazırlanan taslak metin bu kılavuzun temelini oluşturmaktadır. Çalışma yöntemi olarak, beş ana başlığa (tanımlar ve risk grupları, tanı yöntemleri, antibakteriyel tedavi, antifungal tedavi, enfeksiyon kontrolü) yönelik alt gruplar oluşturulmuş ve her gruptan bir taslak metin hazırlaması istenmiştir. Kılavuzun hazırlanmasında halen var olan kılavuzlardan yararlanılmış, ülkemize özgü problemlere yönelik gerekli düzenlemeler elde edilen veriler ve uzman görüşü ile gerçekleştirilmiştir. Alt grupların hazırladığı taslak metinler tüm grubun görüşlerine sunulduktan sonra varılan uzlaşma tek bir kılavuz haline getirilmiştir. Bu kılavuz 20-23 Şubat 2003 tarihleri arasında Antalya’da gerçekleştirilen 5. Febril Nötropeni Simpozyumu sırasında tartışmaya açılmış, takiben www.febrilnotropeni.net sitesinde taslak metin halinde eleştirilere açık olarak yayınlanmıştır. Bu süreçte alınan eleştiriler ve Aralık 2003 tarihine kadar geçen sürede literatürde yayınlanan yeni araştırmalardan elde edilen bilgiler kılavuz hazırlama grubunda yer alan alt grup başkanları tarafından metne eklenmiş ve bu şekilde kılavuza son biçimi verilmiştir. Kılavuzun bu haliyle yayımından sonra ortaya çıkabilecek yeni bilgiler, belli aralıklarla ve aynı yöntemle kılavuz metnine eklenecektir. Bu kılavuzun güncellenmiş metnine www.febrilnotropeni.net sitesinden de ulaşmak mümkündür.

2. ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTALARDA TANIMLAR ve RİSK BELİRLENMESİ

2.1 Ateş Tanımı

Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır^[1-3].

2.2 Nötropeni

Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nötropeninin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir^[1-3].

Bu kılavuzda nötropeni;

- Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olan veya
- Nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ’ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca, nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$),
- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin > 10 gün olması olarak belirlenmiştir.

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

2.3 Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir^[1-3].

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

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon.

2.4 Nötropenik Ateşli Hastada Risk Değerlendirmesi

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve veriliş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimleri güçlenmiştir. Var olan değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılıkta olmasına ve geliştirilmelerine gereksinim olmasına rağmen, bu kılavuzda risk gruplarının belirlenmesinde “The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” kriterlerinin uygulanması uygun görülmüştür^[4].

Düşük-yüksek riskli febril nötropenik hasta tanımı: MASCC skoru hasta febril atak geliştiğinde Tablo 1'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor 26'dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır.

Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir. Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun ≥ 21 olması ve hastalarda;

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

Febril nötropenide yatarak intravenöz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi ile takip aşağıdaki durumlar da önerilir.

- Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve
 - Ateşi düşen,
 - Klinik veya mikrobiyolojik olarak doküman- te edilmiş olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
 - Oral tedavi alabilecek olan hastalar.

- Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve

- Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen,
- İnfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
- Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

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

2.5 Kateter ile ilişkili infeksiyon Tanımları

Febril nötropeni seyrinde kateterle ilişkili infeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kateter infeksiyonu ile ilgili tanımlar aşağıda belirlenmiştir^[5].

Kolonize kateter: Klinik bulgu olmadan, kateter ucu, subkütan kateter segmentinden alınan kültürlerde ≥ 15 "colony-forming unit (cfu)" (semikantitatif kültür) veya $> 10^3$ cfu (kantitatif kültür) üreme veya kateter birleşme yerinde anlamlı üreme.

Çıkış-yeri infeksiyonu: Kateter çıkış yerinin < 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endüryasyon veya pürülan akıntı. Eşlik eden ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Çıkış yeri infeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak doküman- te edilebilir.

Cep infeksiyonu: Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan eksüda saptanması.

Tünel infeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca > 2 cm uzaklıkta veya kate-

Tablo 1. Ateşle başvuru esnasında düşük riskli nötropenik ateş skorlama sistemi (MASCC kriterleri)

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

* Sadece birini seçiniz.

** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

ter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endüasyon saptanması.

Kateterle ilişkili sistemik infeksiyon: Sepsis bulguları olan ve başka klinik infeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesi. Mikrobiyolojik dokümantasyon olmadığı durumda kateter çıkarılması ile sepsisin düzelmesi kateterle ilişkili sistemik infeksiyonun dolaylı bulgusu sayılabilir.

Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik infeksiyon: İnfüzyon materyali ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi.

2.6 İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanımları

Bu konuda 2002 yılı içinde uluslararası iş birliği ile ayrıntılı tanımlar yapılmıştır. Ayrıntılı bilgi ilgili kaynakta bulunabilir^[6].

3. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TANI YÖNTEMLERİ

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

3.1 Öykü ve Fizik İnceleme

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

2. Fizik incelemede aşağıdaki bölgeler özellikle değerlendirilmelidir:

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

3.2 Temel Laboratuvar Testleri

Febril nötropenik hasta izleminde aşağıdaki testlerin uygulanması önerilir.

- Tam kan sayımı,
- Rutin biyokimya testleri: BUN, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT (BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa, tekrarlanmalıdır).

3.3 Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Hastaların trombositopenik olması invaziv tanısall yaklaşımları zorlaştırabilir. Florada mevcut mikroorganizmalar hastalığa neden olabileceğinden klinik ve laboratuvar diyalogu önemlidir^[7]. Laboratuvar, nötropenik olması beklenen hasta materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, örneğin; boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PNL) görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır.

Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler aşağıda belirtilmiştir:

- a. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın;
 1. Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü),
 2. İdrar kültürü.
- b. Hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri [balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı (BOS) vb.] alınmalıdır.

3.4 Kan Kültürleri

Tedavide gecikme olmaması ve antibiyotik tedavisi öncesinde kültürlerin alınabilmesi için ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kültürleri alınmaya başlanmalıdır. Deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir, zira cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz-negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilir.

Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kültürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden olmalıdır.

Kan miktarı laboratuvarında kullanılan kan kültürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5-1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar şişe başına optimum 8-10 mL'dir. Ancak her kurumda olabilecek farklı uygulamalar nedeniyle laboratuvarla bu konunun görüşülmesi uygun olacaktır.

Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır. Kan kültürlerinden *Candida* izolasyonu için lizis sentrifü-

gasyon yönteminin uygulanmasının etken mantarın izolasyon olasılığını arttırdığına dair verilerin yanı sıra, bu yöntemin kullanımda olan diğer gelişmiş yöntemlerle kıyaslandığında üstün olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Bugün kullanılan en gelişmiş sistemlerle bile, kan kültürlerinin invaziv kandidiyazis tanısındaki duyarlılığı ortalama %50-60'tır^[8-11].

3.5 Kateter Kültürleri

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur. Bu oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama zamanının karşılaştırılmasının kriter alındığı çalışmalar gündemdedir. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kan kültürünün Gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir^[12,13].

3.6 Sürveyans Kültürlerinin Önemi

İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasındaki kolonizasyondan köken alır, bununla beraber rutin sürveyans kültürleri çok yararlı bulunmamıştır.

3.7 Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları

Nötropenik hastada pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıç postero-anterior (PA) akciğer grafisinin çekilmesi tanıda yararlı olabilir. Solunum sistemini ilgilendiren herhangi bir semptom olduğunda, fizik incelemede ral, ronküs, frotman duyulduğunda, hastada hipoksemi geliştiğinde PA akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir infeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlar^[14-16].

Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'nin pnömoninin erken tanısında değerini gösteren çalışmalar vardır^[17,18].

Laboratuvar tanısında balgam örnekleri kullanılabilir. Balgam örneği alınırken ağız florasındaki mikroorganizmalarla bulaş olasılığı etken tanısında güçlük yaratır. Pnömoni varlığında dahi mikroskobik olarak polimorfonükleer lökosit (PNL) görülememesi tanıda karşılaşılan diğer sorunlardandır. Ayrıca, balgam örneklerinde *Candida* spp. üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. *Aspergillus* başta olmak üzere küf mantarlarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür küf mantarının izole edilmesi gerekmektedir^[19].

Balgam çıkaramayan ve özellikle difüz lezyonları olan *Pneumocystis carinii** pnömonisi (PCP) düşünülen olgularda %3 NaCl solutularak elde edilen indüklenmiş balgam örnekleri kullanılabilir. PCP tanısında klasik boyama yöntemlerine ek olarak immünfloresan incelemelerin tanısal değeri yüksektir.

Plevral efüzyon varlığında plevra sıvısı incelemeleri unutulmamalıdır.

Empirik antimikrobik tedaviye yanıt vermeyen ve ilk tanısal girişimlerle tanıya ulaşılamayan olgularda YRBT önemli bilgiler sağlayabilir. YRBT'de halo belirtisi ya da hava yarımayı belirtisi (air crescent sign) gösteren nodüler lezyonlar aspergilloz lehine değerlendirilebilir.

Koşullar elverdiğinde invaziv yöntemler devreye girmelidir. Bronkoskopi ile alınan bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça veya transbronşiyal biyopsi kullanılabilir. Tablo 2'de kullanım alanları gösterilmiştir^[20-22].

3.8 Gastrointestinal İnfeksiyonlar

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

3.8.2 Karın ağrısı/ishal: Dışkıının direkt mikroskobik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella* spp., *Shigella* spp. vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse virüsler [rotavirüs, sitomegalovirüs (CMV)] veya protozoa (*Cryptosporidium* spp.) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması uygun olur.

* Yapılan DNA analizlerinin sonucunda, *Pneumocystis* cinsi içerisinde, infekte ettiği konağa özgüllük gösteren farklı türler olduğu saptanmıştır. Bu verilerin elde edilmesini takiben, insanda pnömoni yapan *Pneumocystis* türünün ismi *Pneumocystis jiroveci* olarak değiştirilmiştir. Bu değişiklikte birlikte, *Pneumocystis carinii* ismi, ratlarda infeksiyon yapan *Pneumocystis* türü için kullanılmaya başlanmıştır. Tür ismi değiştirilmiş olmasına karşın, "PCP" kısaltması değiştirilmeden bırakılmıştır (Stringer JR, et al. Emerging Infectious Diseases 2002;8:891-6).

Tablo 2. İnvaziv pulmoner işlemler

Örnek tipi	İşlem
Bronş lavajı	Sitoloji ARB ve mantar için kültür
Bronkoalveoler lavaj (BAL)	Sitoloji ARB ve mantar kültürü Bakteriyel semikantitatif kültür PCP incelemesi Viral inceleme
Korumalı fırça	Bakteriyel semikantitatif kültür
Transbronşiyal (TB) biyopsi	Patolojik inceleme ARB ve mantar kültürü (nadir)

Özellikle sağ alt kadran ağrısı varlığında tiftit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir.

C. difficile'ye bağlı kolit düşünülen olgularda, mukozal hasar ve invaziv enfeksiyona yol açma riski taşıdığından endoskopik inceleme yapılmamalıdır^[14].

3.9 Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları

SSS enfeksiyonları sık olmamakla birlikte tanı güçlüğü oluşturan enfeksiyonlardır. Etken ajanlardan bazıları Herpes simpleks virüsü, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* ve menenjit etkeni diğer bakterilerdir. Etiyolojik ajanlar BOS direkt incelemesi ve/veya kültür ile taranabilir. Rutin kültür için alınacak BOS miktarı en az 2 mL olmalıdır. BOS'ta antijen taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Çini mürekkebi preparatı çok kısa süre içinde kriptokok menenjitini tanı koydurabilir. Tanı konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılarak histopatolojik incelemeler yapılması da önerilir^[9,14].

3.10 Fungal İnfeksiyonlar ve Tanı Yöntemleri

3.10.1 Rastlanan başlıca fungal enfeksiyonlar ve yaklaşım modelleri: Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar enfeksiyonları siktir. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSS enfeksiyonları bunların başlıcalarıdır.

En sık *Candida* türleri etkindir. Bunu daha seyrek olarak ve ikinci sırada *Aspergillus* türleri izler. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantarlar (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp.), *C. neoformans* ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan *Pneumocystis jiro-*

veci daha seyrek olarak fırsatçı mikozlara yol açar. Ancak doğada bulunan her türlü mantarın bu enfeksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır^[23].

Mantar enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin rolü vardır. Klinik örnekler, bakteriyolojik incelemeler için de geçerli olan genel prensiplere uygun olarak alınmalı, laboratuvara steril koşullarda ulaştırılmalıdır. Ektüvyon ile alınan orofarengeal örnekler ve doku biyopsilerinin kurumadan laboratuvara en kısa zamanda ulaştırılmaları önemlidir. Klinik örneklerin mantar varlığı yönünden mikroskopik incelemesi, bazı mantar türlerinin izolasyon ve identifikasyonunun günlerce sürebilmesi nedeniyle, olası bir mantar enfeksiyonunun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşır. Mikroskopik incelemenin bir başka avantajı, daha sonra kültürde üreyen mantarın gerçekten enfeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda fikir vermesidir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların 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^[9,24-26].

3.10.2 Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testler: Bu testler içinde en yaygın kullanılanı BOS ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanı hem de tedaviye yanıtın izlenmesi için başarıyla kullanılmaktadır.

Serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu

testin birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül olduğu bildirilmiştir. Ardarda alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç vermesi kriter olarak alındığında, testin özgüllük oranı yükselmektedir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir^[27-31]. Galaktomannan antijen testi bazı olgularda yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Galaktomannanın kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid oluşu ve anti-*Aspergillus* antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Öte yandan, besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, hastanın, testin yapıldığı sırada mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon, yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir^[32]. Galaktomannan antijen testi ile ilgili bir diğer önemli sorun, testte kullanılacak olan "cut-off" değerinin henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Sonuç olarak bu test invaziv aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir. Ancak sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)- β -D-glukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar infeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Fungal glukanın saptanması amacıyla geliştirilmiş hazır kit ile yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invaziv mantar infeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir. Öte yandan bir çalışmada, bu kit ile mantar infeksiyonlarının yanı sıra bakteriyel infeksiyonlarda da serum glukan düzeyinin yüksek saptanabildiği gösterilmiştir. Glukan testi ile ilgili çok merkezli çalışmalar devam etmektedir^[33,34].

3.11 Ateşli Nötropenik Hastalarda Tanıda En Sık Kullanılan Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan PA ve lateral akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri infeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir^[14].

3.12 Moleküler Yöntemlerin Tanıda Yeri

Moleküler yöntemler 21. yüzyılın başında giderek önem kazanmıştır. Özellikle viral ajanların, atipik pnömoni etkenlerinin ve mikobakterilerin tanısında yeri vardır. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları

ve doku örnekleridir. Ancak mevcut verilere göre, bu yöntemlerin tek başına tanısal önemi tartışmalıdır. Klasik yöntemlerle eş zamanlı kullanılmaları önerilir.

3.13 Ateşi Düşmeyen Hastalarda Mikrobiyolojik Yaklaşım

Yetmişiki saat içinde ateşi düşmeyen hastalarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanır. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü izlemleri ile infeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır. Fizik muayene bulgularına göre görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

4. EMİRİK ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Nötropenik hastalarda infeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bir başka deyişle febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak infeksiyöz ve infeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda infeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, infeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İnfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir^[35,36].

Empirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Öte yandan tedavideki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz hala oldukça kötü seyretmektedir^[37,38].

4.1 Etken Bakteriler

Nötropenik hastalardaki ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda gram-negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram-pozitif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmaktadır^[39]. Gram-pozitif infeksiyonların sıklığının artış nedenleri prospektif çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak yüksek olasılıkla bu durumdan hastalarda kalıcı IV kateterlerin artan kullanımı, başlangıçtaki empirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi ve ciddi oral mukozid ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı sorumlu tutulmaktadır^[38]. Gram-pozitif bakteremilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, enterokok türleri neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kı-

sımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur. Özellikle sitozin arabinozid ile tedavi edilen ve ciddi mukozidi olan hastalarda alfa-hemolitik streptokoklara bağlı bakteremi ve bazen bu tabloya eşlik eden akut solunum sıkıntısı sendromu gözlemlenir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir^[40-44]. En önemli etkenler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. Özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezi bazı penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç geliştirmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin empirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bu ilaçlara dirençli *E. coli* ile infeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Ayrıca, kinolon profilaksisi hiç kullanılmayan merkezlerde de gram-negatif bakterilerde kinolon direncinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur^[45]. Yukarıda sıralanan veriler, kanserli hastaların tedavilerinin yapıldığı pek çok merkezdeki genel eğilimi yansıtmakla birlikte, bu eğilimin farklı olarak ortaya çıktığı yerler de söz konusudur. Bu nedenle empirik tedavi protokollerinin belirlenmesinde o hastaneye özgü lokal özelliklerin yansıtılması mutlak gereklidir.

4.2 Başvuruda Tedavi Planlaması

Nötropenik ateşli bir hastanın hastaneye başvurusunda empirik tedavi planlanırken ilk yapılması gereken işlem hastanın risk grubunun belirlenmesidir. Bu sınıflamaya ilişkin ayrıntılar yukarıda belirtilmiştir. Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıçtaki empirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastanın hastane dışında izlenmesi mümkündür. Ancak ülkemiz koşullarında, oral tedavi için aday olmakla birlikte, hastane dışında izlendiğinde doktora başvurusu sosyal açıdan zor olan (özellikle kırsal kesimden gelen) hastalar, hastaneye yatırılarak oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir.

4.2.1 Başlangıçta empirik, IV antibakteriyel tedavi: Bu tür tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur^[3]:

a. Tek ilaçla tedavi (monoterapi): Bu amaçla tek başına antipsödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyon

yonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir. GSBL sentezleyen mikroorganizmaların sıklığında artma seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır. Sayılan diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin gram-pozitif bakterilere etkinliği de yoktur. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın parçalı nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde empirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir.

Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin monoterapide kullanılamayacağı yönündedir^[46].

Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir^[39,47-51].

b. İkili kombinasyon tedavisi: Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur^[52,53]. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotikğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (PNL $< 100/\text{mm}^3$) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır.

c. Glikopeptidli kombinasyonlar: Beklenen ağır nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozid, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotikğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir^[3,54,55]. Hastaların ateşli atak öncesi metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış gram-pozitif bakteri üremesi de empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (yaklaşık %20) ile seyreden streptokokal infeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. An-

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

4.2.2 Başlangıçta empirik, oral antibakteriyel tedavi: Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir^[3]. Bu endikasyonda gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin (levofloksasin ve mok-sifloksasin) tek başına kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

4.3 Tedavi Modifikasyonları

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

4.3.1 İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda tedavi: Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir^[3]. Pediatrik yaş grubunda bu iki antibiyotik yerine bir üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksime kullanılabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam yedon gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ($> 500/\text{mm}^3$) uzatılır.

4.3.2 Yetmişikinci saatte ateşi devam eden hastalarda tedavi: İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumunun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne

kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası infeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki empirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde empirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde gram-pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. Öte yandan 72. saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye empirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrol-lü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir^[51,56].

4.4 Antibakteriyel Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir. TMP-SMZ, PCP'nin risk oluşturduğu hasta grubunda (çocukluk çağı ALL gibi) profilaktik olarak kullanılabilir^[3].

5. EMİRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ ve PROFİLAKSİ

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiği zaman genellikle etkisiz kalmaktadır. Empirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invaziv fungal infeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir.

Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte ≥ 5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Buna karşılık hiçbir infeksiyon odağı saptanmayan, kliniği

stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. Empirik antifungal tedaviye başlamadan önce fungal infeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekir. Bu, tedavi kararını değil, seçilecek ilacı ve tedavi süresini etkileyeceği için önemlidir.

5.1 Empirik Antifungal İlacın Seçimi

Empirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle amfoterisin B deoksikolatıdır (amB-d). İlk olarak 1982 yılında tedaviye amB-d eklenen hasta grubunda invaziv fungal infeksiyon riskinin azaldığı gösterilmiş, 1989 yılında bu sonuçlar daha geniş bir hasta sayısı içeren randomize bir çalışmada doğrulanmıştır^[57,58].

AmB-d'nin toksisitesi nedeniyle son yıllarda başka antifungal ilaçlar empirik tedavide amB-d'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir. Lipid formülasyonların etkinliğinin genel olarak amB-d ile aynı, ancak nefrotoksite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir^[59-61]. İki randomize klinik araştırmada tedavi altında fungal infeksiyon gelişme riski liposomal amfoterisin B (amBisome®) ile amB-d'ye göre daha düşük bulunmuştur^[59-61]. Amfoterisin B kolloidal dispersiyon'u (ABCD, Amphocil®) amB-d ile karşılaştıran randomize bir çalışmada yanıt oranları benzer bulunmuş, nefrotoksite amB-d'ye göre daha düşük oranda gelişmiştir^[62]. Ancak infüzyonla ilişkili yan etkiler ABCD alan grupta amB-d alanlara göre daha sık izlenmiştir. Empirik antifungal tedavide amfoterisin B lipid kompleksini (Abelcet®) amB-d ile karşılaştıran randomize klinik çalışma yoktur. Lipid formülasyonların optimal tedavi dozu bilinmemektedir. Empirik tedavide az sayıda hastada daha düşük dozlarda verilen lipid formülasyonlarıyla başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, randomize çift-kör çalışmalarda Ambisome® 3-5 mg/kg/gün, Abelcet® 5 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır^[59,61,63-65].

Miligram bazında amfoterisin B'nin lipid formülasyonları konvansiyonel formuna oranla 15-25 kat daha pahalıdır. Bu bileşiklerin amB-d'ye göre daha yüksek dozlarda kullanıldığı dikkate alındığında maliyet daha da artacaktır. Bu nedenle lipid formülasyonların aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılması uygundur:

- Başlangıç serum kreatinin değerinin ≥ 2.0 mg/dL veya kreatinin klerensinin < 40 mL/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatinininde artma (2.0 mg/dL'ye kadar) veya kreatinin klerensinde azalma (< 40 mL/dakika),
- Birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması,

- 500 mg kümülatif amB-d'ye yanıt alınamaması (invaziv aspergillozis için),

- Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.).

Empirik antifungal tedavide flukonazol kullanımı ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar vardır^[66-68]. Ancak *Candida krusei*'de intrinsek flukonazol direncinin bulunması, başta *Candida glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi küf mantarlarına etkili olmaması empirik tedavinin planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C. krusei*, *C. glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, küf mantarlarına bağlı sinüs veya pulmoner infeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa empirik tedavide flukonazol önerilmez. Hastada invaziv pulmoner aspergillozis olup olmadığının belirlenmesinde klinik ipuçları çok önemli ve yol göstericidir. Bu amaçla Gerson diskriminan skor kartı kullanılabilir^[69].

Empirik tedavide itrakonazol-siklodekstrin kullanımı ile ilgili tek bir randomize kontrollü çalışma yapılmış, amB-d ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir^[70]. Bu çalışmada tedavi sırasında fungal infeksiyon gelişme riski ve mortalite her iki tedavi grubunda da aynı saptanmıştır. Randomize, kontrollü bir çalışmada empirik vorikonazolün etkinliği AmBisome® ile aynı, tedavi altında fungal infeksiyon gelişme riski ise daha düşük bulunmuştur^[71]. Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksite daha düşük; buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir. Kaspofunginin AmBisome® ile karşılaştırıldığı bir başka randomize, çift-kör ve çok merkezli çalışmada kaspofungin başarılı yanıt için kabul edilen beş alt grupta da noninferiorite kriterini sağlamış, altta yatan fungal infeksiyonun tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda AmBisome®'dan daha üstün bulunmuştur^[72].

5.2 Tedavi Süresi

Sistemik fungal infeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan infeksiyona ve klinik duruma göre belirlenir. Sistemik fungal infeksiyonu olmayan hastalarda ise empirik antifun-

gal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Hasta nötropeniden çıkmış, klinik olarak stabil ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) normal ise antifungal tedavi kesilebilir. Nötropeniden çıkmayan hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal infeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. Ancak indüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, empirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeleyen hastalarda, allojeneik kemik iliği nakli alıcılarında ve nötropenin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesi önerilir.

5.3 Antifungal Profilaksi

Bütün nötropenik hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmez. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal infeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[73-76]. Bu nedenle, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarına transplant gününden engraftmana kadar 400 mg/gün dozunda oral veya IV flukonazol önerilir. Daha uzun süreli profilaksi (transplant sonrası 75. güne kadar) postengraftman “graft-versus-host” riskini azaltabilir^[76].

Otolog hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında sistemik fungal infeksiyon riski daha düşüktür. Bu nedenle rutin antifungal profilaksi gerekli değildir. Ancak altta yatan hastalığı lenfoma veya lösemi gibi hematolojik bir malignite olan, uzun süreli nötropeni ve ağır mukozid beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin veya 2-CDA kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400 mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkana dek kullanılabilir.

Flukonazol profilaksisinin araştırıldığı 16 klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde, kemik iliği transplantasyonu dışında profilaktik flukonazolün mantara bağlı ölümleri veya kanıtlanmış sistemik fungal infeksiyonları azaltmadığı belirlenmiştir^[77].

İtrakonazol kapsülleri veya siklodekstrin ile kombine oral solüsyonuyla hematolojik malignitesi olan hasta grubunda yapılan randomize klinik çalışmalarda sistemik fungal infeksiyon riskinde anlamlı bir azalma izlenmemiştir^[78-81]. Düşük doz amB-d ile yapılan profilaksi çalışmalarında toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir^[82,83]. Amfoterisin B’nin lipid formülasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur^[84]. Schwartz ve arkadaşları inhalasyon amB-d formunun plaseboya üstün olmadığını saptamıştır^[85].

Daha önceki sitotoksik kemoterapi sonrasında invaziv fungal infeksiyon saptanan ve tedavi edilen hastalarda sonraki kemoterapi veya hematopoietik kök hücre nakli sırasında uygun sistemik antifungal ilacın başlanması ve nötropeni düzelene veya engraftmana dek devam edilmesi önerilir.

6. ANTİVİRAL İLAÇLARIN KULLANIMI

Ateşli nötropenik hastalarda antiviral antibiyotiklerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dokümanite edilmiş Herpes simpleks veya varisella zoster infeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nötropenik hastalarda sistemik CMV infeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür^[3].

7. NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYON KONTROLÜ

Nötropenik hastalarda infeksiyon kontrolü ile ilişkili yayınlanmış bir kılavuz yoktur. Bu hasta grubu ile ilişkili öneriler, “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”, “Infectious Diseases Society of America (IDSA)” ve “American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation” tarafından aldıkları kemoterapi nedeniyle nötropenik olan hematopoietik kök hücre nakli alıcıları için hazırlanan kılavuzdan yararlanılarak oluşturulmuştur^[86].

7.1 İzolasyon ve Bariyer Önlemleri

Nötropenik olan ve olmayan tüm hastalar için CDC tarafından önerilen izolasyon ilkelerine uyulmalıdır. Tüm nötropenik hastaların tek kişilik odalarda izlenmesi önerilir. Hastanın vücut sıvılarıyla temas edilmesi beklenen her durumda standart önlemlere uygun olarak eldiven takılmalı, eldiven çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır (Ek 1). 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 personelinin korumaya yönelik önlemlerdir. Standart önlemler her hasta için mutlaka uygulanmalıdır. Bunlara ek olarak gerekli görülen durumlarda 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.

Kemik iliği alıcılarının engraftman gerçekleşene kadar oda dışına çıkmaları gereken durumlarda cerrahi maske ve eldiven takmaları önerilir. İmmünsüprese durumda olan tüm kemik iliği alıcıları (faz I-III) ve “conditioning” tedavisi alan nakil adayları hasta-

nenin kalabalık alanlarında (bekleme alanları, asansörler vb.) mümkün olduğu kadar az bulunmalıdır.

7.2 El Hijyeni

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 yıkanması). 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 (ancak normal su ve sabunla el yıkanmasını takiben kullanılırsa dezenfeksiyon sağlar). Gerekli görülen durumlarda eldivenler eller yıkanıp odaya girildikten sonra giyilmeli, oda dışına çıkmadan önce çıkarılıp atılmalı ve yeniden el dezenfeksiyonu 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 yerleşebildiği ve temizlenmesi güç odaklar oluşturur. Nötropenik hastalara bakım veren sağlık personelinin bu noktaya özel dikkat göstermesi gereklidir.

7.3 Odadaki Tıbbi Aletler

Hasta odasında bulunan tüm tıbbi aletler uygun bir dezenfektan solüsyon kullanılarak her gün dezenfekte edilmelidir. Bu amaçla kullanılacak dezenfektan solüsyonun infeksiyon kontrol ekibi tarafından belirlenmesi uygundur. Seçilen dezenfektanın nasıl kullanılacağı konusunda gerekli eğitim infeksiyon kontrol ekibi tarafından verilmeli, denetim ise infeksiyon kontrol hemşireleri ve sorumlu hemşire tarafından yapılmalıdır. Yara bakımında kullanılan steril olan ve steril olmayan her türlü materyal kontrol edilmeli, ambalaj bütünlüğü bozulmuş, son kullanım tarihi geçmiş, gözle görülebilir bir şekilde kirlenmiş malzemeler kullanımdan kaldırılmalıdır. IV giriş yerlerine destek sağlanmasını gerektiren durumlarda kol tahtasının tespiti mutlaka steril materyal kullanılarak yapılmalı, kol tahtaları her gün değiştirilmeli ve dezenfekte edilmelidir. Steril olmayan dil basacaklarının IV veya arteriyel kateter bölgelerinde destek

olarak kullanılması sonucunda gelişen fatal invaziv *Rhizopus microsporus* infeksiyonları bildirilmiştir. Bu nedenle steril olmayan dil basacakları kesinlikle destek olarak kullanılmamalıdır. Hasta odalarında ve oda dışındaki koridorlarda *Aspergillus* salgınlarına kaynak oluşturabileceği için halı kullanılmamalıdır.

7.4 Çiçekler ve Oyuncaklar

Nötropenik hastaların odalarında fungal infeksiyonlara kaynak oluşturabileceği için kuru veya taze çiçek bulundurulması sakıncalıdır. Yıkama, dezenfekte edilme şansı olmayan oyuncaklar (özellikle tüylü, peluş veya kumaş olanlar) hasta odalarında bulundurulmamalıdır.

7.5 Sağlık Personeli

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 nötropenik hastalara bakım vermesi geçici bir süre için engellenmelidir. HIV ve hepatit C ile enfekte olan ya da hepatit B taşıyıcısı olan sağlık personelinin nötropenik hastalara bakım vermesinde sakınca yoktur.

7.6 Ziyaretçiler

Bulaşıcı hastalığı olan (veya olma ihtimali bulunan) kişilerin nötropenik hastaları ziyaret etmesine kesinlikle izin verilmemelidir (üst solunum yolu infeksiyonu geçirenler, kısa bir süre önce herhangi bulaşıcı hastalıkla temas öyküsü olanlar, canlı varisella zoster virüs aşısını takiben altı hafta içinde varisella zoster benzeri döküntüsü olanlar, su çiçeği veya zoster lezyonları olanlar, son üç-altı hafta içinde oral polio aşısı öyküsü olanlar vb.). Ziyaretçi olabilmek için kesin tanımlanmış bir alt yaş sınırı yoktur. Ancak ziyaretçilerin el yıkama ve izolasyonla ilgili kuralları anlayıp uygulayabilecek yaşta olması gereklidir. Ziyaretçi sayısı, ilgili bölüme bakan sağlık personelinin ziyaretçileri bulaşıcı hastalıklar açısından gözden geçirmesine izin verecek sayı ile kısıtlanmalıdır.

7.7 Cilt ve Ağız Bakımı

Kemik iliği alıcılarının ya da adaylarının cilt bütünlüğünü korumak ve infeksiyon riskini azaltmak için perine temizliğine büyük önem vermesi gereklidir. Her dışkılama sonrasında perine bölgesi cilde zarar vermeyecek bir şekilde dikkatle temizlenmeli (yıkamalı ve yumuşak tuvalet kağıdı ya da kağıt peçete ile kurulanmalı), her idrar çıkışını takiben perine bölgesi mutlaka yumuşak tuvalet kağıdı ya da kağıt peçete ile kurulanmalıdır. Kadın hastalarda fekal kontaminasyonu ve üriner sistem infeksiyonlarını önlemek için perine temizliği mutlaka önden arkaya

doğru yapılmalıdır. Vajinal irritasyonu, servikal ve vajinal abrazyonu önlemek için menstrüasyon döneminde tampon kullanılmamalıdır. Cilt ve mukoza hasarına neden olabileceği için kemik iliği alıcılarında rektal termometre, lavman, fitil kullanımı ve rektal muayene kontrendikedir.

Kemik iliği nakli sonrasında en az bir yıl süreyle oral ve dental infeksiyonların önlenmesinde ağız-diş sağlığı büyük önem taşır. Tüm kemik iliği alıcıları ve bakımlarına yardımcı olan kişiler, ağız-diş sağlığının önemi konusunda eğitilmelidir. Nakil sonrası erken ve geç dönemde gelişebilecek infeksiyonların önlenmesi için tüm kemik iliği nakli adaylarından nakil öncesinde diş hekimliği konsültasyonu istenmeli, ağız-diş sağlığı en ideal düzeye ulaştırılmalıdır. Çürük dişler doldurulmalı, iyi oturmayan protezler onarılmalı, onarılamayacak durumda olan dişler çekilmeli, her tür potansiyel dental infeksiyon odağı ortadan kaldırılmalıdır. Yeterli iyileşmenin sağlanması ve cerrahi sonrasında çıkabilecek komplikasyonların monitörizasyonu açısından invaziv oral girişimlerin tamamlanması ile “conditioning” tedavi protokolünün başlangıcı arasında 10-14 günlük bir süre geçmelidir.

Kemik iliği alıcıları ve “conditioning” rejimi alan hastalar ağız hijyenini korumak amacıyla günde dört-altı kez steril su, serum fizyolojik veya sodyum bikarbonat solüsyonu ile gargara yapmalıdır. Dişler günde en az iki kez yumuşak bir diş fırçası ile fırçalanmalıdır. Diş macununun kullanımı hastanın tercihine bırakılmıştır. Travmaya neden olmaksızın diş ipi kullanabilen hastaların her gün diş ipi ile dişlerini temizlemeleri önerilir. Hastalar ağız-diş sağlığı yönünden sürekli izlenmelidir. Mekanik travma ve oral mukozada infeksiyon riskini azaltmak için ortodontik cihazların “conditioning” tedavisinden başlayarak engraftman öncesi dönemde mukozid düzeleneye kadar ve daha sonraki dönemde gelişebilecek mukozid periyodlarında kullanılmaması önerilir. Takılıp çıkarılabilen dental protezi olan hastalar bağlantı noktalarındaki doku bütünlüğü ve hastaların günlük protez temizliğini sağlayabilme durumu dikkate alınmak koşuluyla “conditioning” öncesinde ve mukozid dönemi boyunca diş protezlerini kullanabilirler.

7.8 Havalandırma

Allojeneik kemik iliği alıcıları dışında diğer nötropenik hastalar için özel bir havalandırmaya ihtiyaç yoktur. Allojeneik kemik iliği alıcıları için hazırlanan odalardaki havalandırma sisteminde $\geq 0.3 \mu$ büyüklüğündeki partiküller 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 alıcılarınınkindi kadar iyi tanımlanmamıştır. Uzun süreli nötropeniye girmesi beklenen otolog kemik iliği alıcılarının bu yönden değerlendirilmesi önerilir.

Laminer hava akımı (LAF)’nın 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’li odaların inşa edilmesi şart değildir. Var olan LAF’li odaların kullanımı isteğe bırakılmıştır.

Hava hasta odasına bir yandan girmeli ve bunun tam karşısındaki taraftan terk etmelidir. Odaların pencere ve elektrik girişleri etrafındaki izolasyonu tam olmalıdır. Hasta odasında sürekli pozitif basınç sağlanmalı, odayla koridor ya da giriş odası arasındaki basınç farkı (> 2.5 Pa) korunmalıdır. Giriş odasında koridora oranla pozitif basınç olmalıdır. Bunun tek istisnası kemik iliği alıcısında solunum izolasyonu uygulanmasını gerektiren bir durumun varlığıdır (pulmoner veya larengeal tüberküloz, kızamık gibi). Bu durumda hastalar negatif basınçlı odalarda izole edilmelidir.

Basınç farkının korunması için hasta odasının (ve varsa giriş odasının) kapısının kendiliğinden kapanır özellikte olması tercih edilir. Sağlık personelinin hastayı kapılar kapalıyken de rahatça gözleyebilmesi için kapıda ya da odanın duvarında camlı bölmeler olmalıdır.

Devamlı güç kaynağı bulunmalı, elektrik kesintisine bağlı olarak meydana gelebilecek havalandırma ve basınç değişiklikleri önlenmelidir. Havalandırma sisteminin rutin bakımı sonrasında sistem yeniden çalıştırıldığında infekte partikül sayısında ani bir artış meydana gelebileceği için infeksiyon kontrol ekibi ve sorumlu personel arasında sürekli iletişim sağlanmalıdır.

7.9 Yapım-Onarım Çalışmaları

Hastanelerde yürütülen yapım-onarım çalışmaları ağır immünsüpresyonu olan hastalarda nozokomiyal invaziv fungal infeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu çalışmalardan sorumlu personel mutlaka infeksiyon kontrol ünitesi ile temasa geçmeli ve konu ile ilgili yayınlanmış öneriler doğrultusunda gerekli önlemler alınmalıdır.

İmkanlar elverdiği ölçüde kemik iliği nakli alıcıları, sağlık çalışanları ve ziyaretçiler yapım-onarım alanlarından uzak tutulmalıdır. Aynı kural kemik iliği nakli alıcıları veya alıcılara bakım veren sağlık personeli tarafından kullanılan her türlü alet ve malzeme için de geçerlidir. Kemik iliği nakli merkezlerinde yapım-onarım ile ilgili planlar yapılırken, aspergillozise karşı mevcut olandan daha sıkı kontrol önlemleri de plan kapsamına alınmalıdır. Yapım-onarım sırasındaki enfeksiyon kontrol aktivitelerinin planlanması için mimarlar, mühendisler, ev idaresi koordinatörü, enfeksiyon kontrolünden sorumlu doktor, enfeksiyon kontrol hemşiresi, kemik iliği nakli merkezi direktörü ve hastane idaresi temsilcisinden oluşan ayrı bir komite oluşturulmalıdır.

Asma tavan kullanılmamalı, asma tavan kullanımı kaçınılmaz ise tavanda oluşan boşluğa rutin vakum uygulanarak hastaların maruz kaldığı partikül sayısı minimuma indirilmelidir.

Yapım-onarım çalışmalarının yapıldığı bölgeler hastalara bakım verilen alanlardan tavandan tabana kadar uzanan toz geçirmez bir bariyerle ayrılmalı, bu bariyerin hava geçirmeyecek şekilde izolasyonu sağlanmalıdır. Eğer bu tarz bariyerlerin oluşturulması mümkün değilse hastaların yapım-onarım çalışmaları tamamlanana ve sonrasında gerekli temizlik yapılana kadar o bölgeden uzaklaştırılması gereklidir. Kapıların açılıp kapanmasını ve toz yayılımını minimum düzeyde tutabilmek için yapım-onarım çalışmalarının yürütüldüğü yerlerden geçişler kısıtlanmalıdır. Mümkünse bu çalışmalar sırasında kullanılması gereken koridorlar, asansörler, giriş ve çıkışlar diğerlerinden tamamen ayrılmalıdır. Yapım-onarımda görev alan kişilerin giysileri *Aspergillus* sporları ile kontamine olabileceği için hasta ile temasları, hasta bakım alanlarına ve diğer alanlara girişleri, ortak asansörleri kullanmaları engellenmelidir.

Hastane içinde veya çevresinde yapım-onarım çalışmaları devam ettiği sürece kemik iliği nakli alıcıları oda dışına çıkarken N95 tipi (%95'in üzerinde koruma sağlayan tüberküloz maskeleri) maske takmalıdır. Doğru kullanıldığı takdirde N95 maskeleri ile havadaki partiküllere maruziyet %90 oranında azaltılabilir. Bu nedenle maskelerin doğru kullanımı konusunda hastalar enfeksiyon kontrol ekibi tarafından eğitilmelidir. Standart cerrahi maskelerin *Aspergillus* sporlarına karşı yeterli korunma sağlamadığı için kullanılması önerilmez.

Yapım-onarım çalışmaları tamamlanan bölgeler kemik iliği nakli hastalarının girişine izin verilmeden önce temizlenmelidir. Yapım-onarım çalışmalarının yürütüldüğü alanda ve yakınındaki asma tavanların üzerindeki ölü boşluklara vakum uygulanmalıdır.

7.10 Temizlik

Nötropenik hastaların odasında diğer hasta odalarındakine benzer şekilde günlük temizlik yapılmalıdır. Kemik iliği alıcılarının yattığı odalar günde en az bir kez toz kaldırmamaya çok dikkat edilerek temizlenmelidir. Odadaki tüm yüzeyler (pencere kenarları, havalandırma çıkışları, tüm horizontal yüzeyler, her tür tıbbi alet dahil) yüzeyin özelliğine göre toz bırakmayan bir bezle (yer dışında kalan yüzeyler) veya mopla (yerler) uygun bir dezenfektan solüsyon kullanılarak temizlenmelidir. Bu amaçla hangi dezenfektan solüsyonun kullanılacağı enfeksiyon kontrol ekibi tarafından belirlenecektir. Seçilen dezenfektan solüsyonun kullanım şeması (nasıl sulandırılması ve kullanılması gerektiği) enfeksiyon kontrol ekibi tarafından hazırlanarak temizlik elemanlarına dağıtılacak, odanın temizliğinin nasıl yapılması gerektiği konusunda eğitim verilecek ve gerekli denetimler bölümün sorumlu hemşiresi ve enfeksiyon kontrol hemşireleri tarafından yapılacaktır. Hasta odası için belirlenen temizlik kuralları, giriş odası için de aynen uygulanacaktır. Oda dışında kuru vakum (elektrik süpürgesi) uygulanması gereken durumlarda hasta ve giriş odalarının kapıları kapalı tutulmalıdır. Islak vakum uygulanması gereken durumlarda uygun bir dezenfektan solüsyon kullanılmalıdır.

Odadaki su sisteminde ortaya çıkabilecek tıkanıklık ya da kaçak gibi sorunlar küflerin proliferasyonu-na engel olmak için en kısa zamanda (mutlaka 72 saat içinde) çözümlenmelidir. Duvarları etkileyen bu tür bir sızıntı sonrasında nem ölçen özel cihazlar kullanılmalı, onarımı takiben 72. saat sonunda duvardaki nem oranı %30'un altına inmiş olmalıdır. Odadaki mobilyalar toz tutmayacak özellikte, diğer yüzeyler ise gözeneksiz, kolayca silinebilen ve dezenfekte edilebilen nitelikte olmalıdır.

7.11 İntravasküler Kateterlerle İlişkili Bakteriyel Enfeksiyonların Önlenmesi

İntravasküler kateter bakımı için bu konu ile ilgili "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee" önerilerine uyulmalıdır. Santral venöz kateter giriş noktalarının musluk suyu ile temas etmesi engellenmelidir. Antibiyotik kaplı kateterlerin kemik iliği alıcılarındaki kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

7.12 Spesifik Nozokomiyal Patojenlerle İlgili Öneriler

- MRSA, vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* (VISA), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. ile enfekte veya kolonize olan hastalara temas izolasyonu uygulanmalıdır (Ek 1).

- Vankomisine dirençli enterokokla (VRE) kolonize veya infekte olan hastalar için sıkı temas izolasyonu uygulanmalıdır (Ek 1).

- Dokümanite edilmiş *C. difficile*'ye bağlı ishal olgularına temas izolasyonu uygulanmalıdır (Ek 1).

- Antibiyotik almakta olan ishallerli hastalara ishali azaltmak amacıyla profilaktik liyofilize *Saccharomyces boulardii* verilmesi önerilmez. Bu uygulamanın ishal miktarında önemli bir azalma sağlamadığı ve *S. boulardii* fungemisine neden olduğu bildirilmiştir.

- VISA ve VRE başta olmak üzere her tür dirençli mikroorganizmanın seleksiyonunu önlemek için rasyonel antibiyotik kullanım kurallarına uyulmalıdır. Yoğun glikopeptid antibiyotik (vankomisin, teikoplanin) kullanımının hem VISA hem de VRE için, üçüncü kuşak sefalosporinler ve antianaerobik etkinliği olan tüm antibiyotiklerin (metronidazol, klindamisin, karbapenemler vb.) VRE için risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

- Üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren kemik iliği alıcıları izole edilmelidir. İzolasyonun türüne geçirilen enfeksiyona göre karar verilmeli, kesin tanı belli değilse solunum veya damlacık izolasyonu ile birlikte temas izolasyonu uygulanmalıdır. Solunum sekresyonlarının aspirasyonu gerekli ise sağlık personeli önlük, eldiven, cerrahi maske ve gözükten oluşan bariyer önlemlerine tam olarak uymalı, bu malzemeler hasta odasından çıkmadan mutlaka çıkarılmalı ve eller dezenfekte edilmeli, aynı malzemeler kullanılarak bir başka hastaya kesinlikle bakım verilmemelidir.

- Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren sağlık çalışanları semptomları düzelene kadar kemik iliği alıcılarına bakım vermemelidir. İnfeksiyöz konjunktiviti olan sağlık personelinin ve ziyaretçilerin drenaj bite-ne ve enfeksiyon bulgularının düzeldiği bir oftalmolog tarafından onaylanana kadar hasta ile direkt teması engellenmelidir.

- Balgamda aside dirençli basil (ARB)-pozitif akciğer ve larenks tüberkülozu olgularına solunum izolasyonu uygulanmalıdır. Bu hastaların odasına girerken N95 tipi maske takılması sağlık personelinin korunması açısından büyük önem taşır. Sağlık personeli bu maskelerin doğru kullanımı konusunda enfeksiyon kontrol hemşireleri tarafından eğitilir. Bu maskeler yırtılmadığı sürece tekrar tekrar kullanılabilir. Bir odadan diğerine geçerken N95 maskesinin değiştirilmesi gerekli değildir.

- Nebülizatörler ve oksijen kapları için steril distile su kullanılmalı, su azaldığı zaman üzerine ekleme yapılmamalı, kaplar 1/30'luk savlon solüsyonu ile dezenfekte edilmelidir.

7.13 Sürveyans

Aseptomatik nötropenik hastalardan rutin bakteriyel veya fungal kültür alınması gerekli değildir. Epidemiyolojik yönden dikkati çeken bir nozokomiyal enfeksiyon kümeleşmesi saptanmadığı sürece rutin ortam kültürü alınması önerilmez. Yapım-onarım çalışmaları sırasında veya klinik sürveyans sonuçları invaziv fungal enfeksiyonlarda muhtemel bir artışa işaret ediyorsa, havalandırma kanallarından, asma tavanların ölü boşluklarından ve havadan funguslara yönelik kültür alınabilir. Nozokomiyal fungal bir epidemi veya şüphesi yoksa bu tür rutin kültürler gerek yoktur. Nozokomiyal enfeksiyonların sürveyansı bu hasta grubunda da çok önemlidir. Bazal aspergillozis hızında altı aylık bir dönemde iki kat veya daha fazla artış saptanması, iki veya daha fazla kesin lejyonella pnömonisi tanısı konması durumunda ayrıntılı epidemiyolojik inceleme yapılmalıdır.

7.14 Su, Diğer İçecek ve Yiyecekler

Kemik iliği alıcıları *Cryptosporidium* ve *E. coli* O157:H7, lağım suları, insan veya hayvan atıkları ile kontamine olma ihtimali bulunan durgun sularda (yapay göl ve göletler gibi) yüzme vb. aktivitelerde bulunmamalıdır (yürümek dahil). Nötropenik hastalar direkt olarak ırmak ya da göllerden gelen sular ve kuyu suları içmemelidir. İçme veya diş fırçalama amacıyla musluk suyu kullanılacaksa en az bir dakika süreyle kaynatılmalıdır. Kaynatma yerine özel filtreler kullanılabilir. Evde kullanılacak filtrelerin $\geq 1 \mu$ büyüklüğündeki partikülleri süzebilme özelliğine sahip olması gerekir. Şişe sularının güvenli kullanılması için şu üç yöntemden birine tabi tutulmuş olması gerekir: "Reverse osmosis", distilasyon veya $\geq 1 \mu$ büyüklüğündeki partiküllerin filtrasyonu.

Musluk suyundan elde edilen buz (restorant ve barlar) veya buzlu meyve konsantreleri, buzlu çay veya kahve içilmemelidir. Şişe veya kutu içinde satılan meşrubatlar, meyve suları, soda, sıcak çay veya kahve ve pastörize edilmiş her türlü ürünün içilmesinde sakınca yoktur.

Yiyeceklerle ilgili önlemler iki başlık altında toplanabilir:

1. Yiyeceklerin hazırlanması sırasında uyulması gereken genel kurallar (herkes için geçerli),

2. Kemik iliği alıcıları için gerekli olan ek önlemler.

Kemik iliği alıcılarının ve aile fertlerinin (ya da bakıcıların) her iki konuda da eğitilmesi gerekir. Bu eğitim "conditioning" tedavisine başlamadan önce verilmiş olmalıdır.

1. Yiyeceklerin hazırlanması sırasında uyulması gereken genel kurallar: Pişirilmemiş kümes hayvanları, kırmızı et, balık ve diğer deniz ürünleri diğer yiyeceklerden ayrı tutulmalı, aynı yüzey üzerine konulmamalıdır. Etlerle sebzeler ve diğer yiyecekler için her zaman iki farklı kesme tahtası kullanılmalıdır (biri etler, diğeri sebzeler için). *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella enteritidis*'in immün-kompromize hastalarda neden olabileceği ciddi ve invaziv infeksiyonların önlenmesi için pişirilmemiş etlerin diğer gıdalarla temas ettirilmemesi gerekir. Çiğ etlerle ilgili hazırlıklar tamamlandıktan sonra eller su ve sabunla iyice yıkanmalı ve daha sonra sebzelere geçilmelidir. Kullanılan kesme tahtası, bıçak ve diğer mutfak aletleri de su ve sabunla yıkanmalıdır. Raflar, tezgah üzerleri, buzdolabı, dondurucular ve tüm mutfak aletleri temiz tutulmalıdır. Her tür taze sebze ve meyve akan su altında iyice yıkanmalıdır. Yemek hazırlayanlar şu kurallara uymalıdır:

- Yemek hazırlanmadan önce ve sonra eller yıkanmalıdır (kalan yemeklerin ısıtılması dahil).
- Tüm mutfak aletleri ve yemek hazırlamada kullanılan yüzeyler temiz tutulmalıdır.
- Yemeklerin artan bölümü çabuk soğutulması mümkün olan küçük kaplara konularak saklanmalıdır.
- Yemeğin yenmeyen bölümü pişirilmeyi takiben iki saat içinde buzdolabına kaldırılmalıdır.
- İki saatten uzun süre oda sıcaklığında beklemiş yemekler atılmalıdır.
- Buzdolabından çıkarılan pişmiş yiyecekler ısıtılarak sunulmalı, tam pişirilmemiş yemekler ise 74°C'ye kadar ısıtılarak pişirilmelidir.
- Buzdolabından çıkarılan çorbalar ve soslar yeniden sunulmadan önce kaynatılmalıdır.

2. Kemik iliği alıcıları için gerekli olan ek önlemler: Bakteri, fungus, virüs ve parazitlere maruz kalınmasını engellemek için kemik iliği alıcılarının diyetlerine bazı kısıtlamalar getirilmelidir (düşük mikrobiyal diyet). Otolog kemik iliği alıcıları için bu kısıtlı diyetle üç ay süreyle devam edilmelidir. Allojenik kemik iliği alıcılarında ise bu diyet immünsüpresif ilaçlara (siklosporin, steroid, takrolimus vb.) devam edildiği sürece uygulanmalıdır.

Kısıtlı diyetle ne zaman son verilebileceği konusunda son karar doktora aittir. Kemik iliği alıcıları kesinlikle çiğ veya az pişmiş et (kırmızı et, kümes hayvanı, balık, diğer deniz ürünleri vb.) yememelidir. Aynı şekilde çiğ veya az pişmiş yumurta ya da iyi pişmemiş yumurta içeren yiyecekler (ev yapımı mayonez, salata sosları vb.) tüketilmemelidir.

8. KOLONİ-STİMÜLAN FAKTÖR (KSF) UYGULANMASINA İLİŞKİN ÖNERİLER

8.1 Primer Profilaksi

Solid tümör veya lenfoma tedavisinde uygulanacak olan kemoterapiden beklenen febril nötropeni sıklığının %40'tan fazla olduğu durumlarda kemoterapi ardından profilaktik KSF uygulaması febril nötropeni oranını %50 azaltmaktadır. Beklenen febril nötropeni oranının daha düşük olduğu durumlarda KSF kullanımının faydası gösterilememiştir. Ancak tedavi amacının palyatif olduğu durumlarda profilaktik KSF eşliğinde kemoterapi uygulaması yerine doz azaltılması daha uygun bir yaklaşımdır. Akut lösemilerde ise primer profilaksi 60 yaş üzerinde geçerlidir^[3,87].

8.2 Sekonder Profilaksi

Kemoterapi uygulamasından sonra febril nötropeni gelişen veya nötropeni nedeniyle tedavi gecikmesi olan ve tedavinin küratif amaçlı olduğu durumlarda takip eden kemoterapi kürlerinin ardından KSF profilaksisi endikedir. Tedavinin palyatif olduğu durumda ise KSF eklenmesi yerine doz azaltılması daha uygundur^[87].

8.3 Afebril Nötropenide KSF Tedavisi

Endike değildir^[87].

8.4 Febril Nötropenide KSF Kullanımı

Febril nötropeni tedavisinde KSF'lerin tedaviye eklenmesinin nötropeni süresini kısalttığı, ancak morbidite, ateş süresi, IV antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Genel durumu bozulan, nötropenin uzaması beklenen hastalarda aşağıdaki özel durumlardan herhangi birinin varlığında kullanılabilir^[87]:

- Yaşlı hastalar (60 yaş üzeri),
- Ağır doku infeksiyonu (pnömoni, selülit, sinüzit vb.),
- Dokümanate mantar infeksiyonu,
- Hipotansiyon,
- Sepsise bağlı multi-organ yetmezliği.

EK 1. İZOLASYON YÖNTEMLERİ

1. STANDART ÖNLEMLER

Standart önlemler daha önceden universal önlemler ve vücut sıvısı izolasyonu (body substance isolation) olarak tanımlanan iki farklı izolasyon kategorisinin birleştirilmiş şeklidir.

Standart önlemlere göre;

- Kanla, her tür vücut sıvısı ve ter dışında her tür vücut salgısı ile,
- Mukoza ile,

• Bütünlüğü bozulmuş ciltle temas sırasında, steril olmayan ELDİVEN giyilmelidir. Eldiven çıkarıldıktan sonra eller mutlaka su ve sabunla yıkanmalıdır. Aynı hasta üzerinde kirli bir bölge (örneğin; perine) ile temas sonrasında temiz bir alana geçerken ve hastadan hastaya geçerken eldiven çıkarılıp, eller yıkanmalıdır. Kan veya diğer vücut sıvı ya da salgılarının sıçraması ihtimali bulunan durumlarda maske ve gözlük takılmalı, önlük giyilmelidir. Gözle görülebilir bir şekilde kirlenen önlükler başka hastalara bakım vermeden önce mutlaka çıkarılmalı ve eller su-sabunla yıkanmalıdır.

2. TEMAS İZOLASYONU

Epidemiyolojik önem taşıyan, hasta ya da çevresiyle direkt (hastanın cildiyle temas) veya indirekt temas (hasta odasındaki yüzeylere, tıbbi cihazlara dokunulması) yoluyla bulaşabilen mikroorganizmalarla kolonize ve/veya infekte olan hastalar için standart önlemlere ek olarak temas izolasyonu uygulanması gereklidir.

a. Hastanın Yerleştirilmesi

Temas izolasyonu gereken hastaların tek kişilik odalara yerleştirilmesi uygundur. Bu mümkün değilse aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya infekte olan hastaların aynı odaya yerleştirilmesi önerilir (cohorting). Tek kişilik oda veya hastaların gruplandırılmasının mümkün olmadığı durumlarda temas izolasyonu gereken hastalara yaklaşım konusunda enfeksiyon kontrol bölümünden yardım istenmesi uygundur.

b. Eldiven ve El Dezenfeksiyonu

Temas izolasyonu uygulanan hastaların odasına girerken, hastayla ya da hasta çevresindeki her türlü yüzeyle temas öncesinde temiz, steril olmayan eldiven giyilmelidir. Hastanın odasını terk etmeden hemen önce eldivenlerin çıkarılması ve ellerin antimikrobiyal bir ajanla yıkanarak ya da su içermeyen alkollü el antiseptikleri kullanılarak dezenfekte edilmesi gerekir. Hasta bakımı sırasında yoğun kontaminasyona neden olabilecek işlemleri takiben (gaita ve infekte yolların drenajı ile direkt temas) eldivenler değiştirilmelidir.

c. Önlük

Hasta ile veya odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gaita inkontinansının olması, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj varlığında hasta odasına girerken ya da hastaya bakım verilmesi sırasında eldivene ek olarak steril olmayan temiz bir önlük giyilmesi gereklidir. Önlük hasta odasını terk etmeden hemen önce çıkarılmalıdır.

d. Tıbbi Cihazlar

Temas izolasyonu uygulanan hastalar için kullanılan her türlü tıbbi cihazın diğer hastalarla ortak kullanımından kaçınılmalı, ortak kullanım gerekiyorsa bu aletlerin diğer hastalar için kullanılmadan önce temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi gereklidir.

Temas İzolasyonu Uygulanması Gereken Durumlar

1. Epidemiyolojik önem taşıyan, hasta ya da çevresiyle direkt (hastanın cildiyle temas) veya indirekt temas (hasta odasındaki yüzeylere, tıbbi cihazlara dokunulması) yoluyla bulaşabilen mikroorganizmalarla kolonize ya da infekte olduğu bilinen (veya şüphelenilen) hastalar,

2. Bu gruba giren ve temas izolasyonu uygulanması gereken mikroorganizmalar ve özel durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- Çoklu antibiyotik direnci taşıyan bakteriler: MRSA, VRE, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*.

• Cansız yüzeyler üzerinde uzun süre yaşayabilen ve infeksiyöz dozu düşük (az sayıda mikroorganizma ile infeksiyon oluşturan) olan mikroorganizmalarla meydana gelen enterik infeksiyonlar:

- *C. difficile*,
- Gaita inkontinansı olan hastalarda enterohemorajik *E. coli* O157:H7, *Shigella*, hepatit A veya rotavirüs.

• Kuru cilt üzerinde meydana gelebilecek veya bulaşıcılığı yüksek olan cilt infeksiyonları:

- Kütanöz difteri,
- Herpes simpleks (neonatal veya mukokütanöz),
- İmpetigo,
- Üzeri kapalı olmayan ve drenajı olan apseler, selülit veya dekübitler,
- Pediculosis (bit),
- Scabies (uyuz),
- Bebeklerde ve çocuklarda stafilokokal furonkülozis,
- Zoster (dissemine veya immünsüpre konakçıda).

• Bebeklerde ve çocuklarda respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza virüs infeksiyonları veya enteroviral infeksiyonlar,

• Viral/hemorajik konjunktivit,

• Viral/hemorajik infeksiyonlar (Ebola, Lassa vb.).

3. SIKI TEMAS İZOLASYONU (VRE'LER İÇİN)

VRE ile infekte veya kolonize olduğu gösterilen (ya da şüphesi bulunan) hastalar için aşağıda belirtilen önlemlere uyulması gerekmektedir:

• Hastalar, tek kişilik odalara yerleştirilmelidir. Bu mümkün olmuyorsa aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya infekte olan hastalar aynı odaya yerleştirilmelidir (cohorting). Tek kişilik oda veya hastaların gruplandırılmasının mümkün olmadığı durumlarda temas izolasyonu gereken hastalara yaklaşım konusunda infeksiyon kontrol bölümünden yardım istenmelidir.

• Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odasına girerken temiz, steril olmayan önlük ve eldiven giyilmelidir. Hastanın odasını terk etmeden hemen önce önlüğün ve eldivenlerin çıkarılması, ellerin antimikrobiyal bir ajanla yıkanarak ya da su içermeyen alkollü el antiseptikleri kullanılarak dezenfekte edilmesi gerekir. Hasta bakımı sırasında yoğun kontaminasyona neden olabilecek işlemleri takiben (gaita ve infekte yaraların drenajı ile direkt temas) eldivenler değiştirilmelidir.

• Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastalar için kullanılan her türlü tıbbi cihazın diğer hastalarla ortak kullanımından kaçınılmalı, ortak kullanım gerekiyorsa bu aletlerin diğer hastalar için kullanılmadan önce temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi gereklidir.

• Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odalarındaki tüm yüzeyler her gün infeksiyon kontrol komitesi önerilerine uygun olarak dezenfekte edilmelidir.

• VRE ile kolonize veya infekte olan hastaların taburculuğunu takiben hasta odalarındaki tüm yüzeyler dezenfekte edilecek ve infeksiyon kontrol ekibi tarafından bu odalardan ortam kültürleri alınacaktır. Ortam kültürlerinin sonuçları belli olana kadar bu odalara yeni hasta yatırılmaması ve odadaki malzemelerin başka hastalar için kullanılmaması tercih edilir. Eğer yeni hasta yatışı zorunlu ise dezenfeksiyon işleminin (ortam yüzeyleri ve aletler) infeksiyon kontrol hemşirelerinden biri veya servis sorumlu hemşiresinin denetiminde iki kez uygulanması zorunludur.

4. SOLUNUM İZOLASYONU

Solunum izolasyonu, solunum yoluyla bulaşan, 5 µm'den küçük partiküllerle oluşacak infeksiyonları önlemek amacıyla uygulanır. Bu büyüklükteki partiküller havada asılı kalarak ya da toz partiküllerine yapışarak ortamda yayılabilir ve ortamdaki aktiviteye bağlı olarak infeksiyon kaynağından uzak noktalara ulaşabilir. Bu nedenle solunum yoluyla bulaşın önlenmesi için ortamın havalandırılmasına ve özel havalandırma sistemlerine ihtiyaç duyulur.

Solunum yoluyla bulaşan, epidemiyolojik önem taşıyan patojenlerle infekte olduğu bilinen veya şüphelenilen kişilere standart önlemlere ek olarak solunum izolasyonu uygulanmalıdır.

1. Solunum izolasyonu gerektiren bir durum saptandığında ya da şüphelenildiğinde hasta tek kişilik bir odaya yerleştirilmelidir. Odada sürekli olarak negatif basınç ve saatte altı-oniki kez hava değişimi sağlanmalı, bu şartların yerine gelip gelmediği monitörize edilebilmelidir. Hasta odadayken kapı kapalı tutulmalıdır. Tek kişilik negatif basınçlı oda imkanı yoksa aynı mikroorganizma ile aktif infeksiyonu olan (ya da şüphelenilen) hastaların aynı odaya yerleştirilmesi önerilir (cohorting).

2. Hasta odasına giren herkes N95 tipi maske takmalıdır.

3. Hastanın transportunun gerekli olduğu durumlarda hastaya maske taktırılmalıdır.

Solunum İzolasyonu Uygulanması Gereken Durumlar

1. Kızamık,
2. Su çiçeği (dissemine zoster dahil),
3. Akciğer tüberkülozu.

5. DAMLACIK İZOLASYONU

Damlacık önlemleri 5 µm'den büyük partiküller yoluyla bulaşan infeksiyonların riskini azaltmaya yöneliktir. Bu büyüklükteki partiküller havada asılı kalmaz ve 1 m'den uzak mesafelere gidemez. Bulaş, öksürük, hapşırık, konuşma veya bronkoscopi, aspirasyon gibi işlemler sırasında yakın temas sonucu mikroorganizmaları taşıyan damlacıkların infekte kişiden duyarlı kişiye geçip konjunktiva, oral veya nazal mukozaya yerleşmesiyle oluşur. Damlacıklar havada dağılmadığı ve asılı kalmadığı için ortamın havalandırılması veya özel havalandırma işlemleri bu yolla bulaşı önlemede etkisizdir.

Infekte partiküllerle bulaşabilen, epidemiyolojik önem taşıyan patojenlerle infekte olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalara standart önlemlere ek olarak damlacık izolasyonu uygulanmalıdır:

1. Damlacık izolasyonu gerektiren bir durum saptandığında ya da şüphelenildiğinde hasta tek kişilik bir odaya yerleştirilmelidir. Bu mümkün değilse aynı mikroorganizma ile aktif infeksiyonu olan (ya da şüphelenilen) hastaların aynı odaya yerleştirilmesi önerilir (cohorting). Her iki seçeneğin de uygulanması mümkün değilse infekte hasta ile diğer hastalar ve ziyaretçiler arasında en az 1 m mesafe kalacak şekilde yerleştirme yapılmalıdır.

2. Hastanın 1 m yakınına (veya daha yakınına) yaklaşması gereken herkesin maske takması gereklidir.

3. Hastanın transportunun gerekli olduğu durumlarda hastaya maske taktırılmalıdır.

Damlacık İzolasyonu Uygulanması Gereken Durumlar

1. Invaziv *Haemophilus influenzae* tip b infeksiyonları (menenjit, pnömoni, epiglottit, sepsis),
2. Invaziv *Neisseria meningitidis* infeksiyonları (menenjit, pnömoni, sepsis),
3. Damlacık yoluyla bulaşan diğer ciddi bakteriyel solunum yolu infeksiyonları:

- Difteri (farengeal),
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- Pertussis (boğmaca),
- Pneumonic plague (veba).

4. Damlacık yoluyla bulaşan ciddi viral solunum yolu infeksiyonları:

- Adenovirüs,
- İnfluenza,
- Kabakulak,
- Parvovirüs B19,
- Kızamıkçık (Rubella).

KAYNAKLAR

1. Cordonnier C, Engelhard D, Ljungman P, et al. On behalf of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant. November 1st, 2001. Version n° 1. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/IDdocs/IDWPdefinitions.PDF>
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.
3. 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.
4. 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 patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
5. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. Clin Infect Dis 2001;32:1249-72.
6. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14.
7. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. Int J Antimicrob Agents 2000;16:87-9.
8. Chanock SJ, Pizzo MD. Fever in the neutropenic host. Infectious Diseases Emergencies. Infect Dis Clin North Am 1996;10:777-96.
9. Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In: Konecny EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997:69-121.
10. Arbar C, Passweg JR, Fluckiger U, et al. C-reactive protein and fever in neutropenic patients. Scand J Infect Dis 2000;32:515-20.
11. Shanson DC. Blood culture technique: Current controversies. J Antimicrob Chemother 1990;25:17-29.
12. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteremia: A prospective comparison of the time positivity of hub-blood versus peripheral blood cultures. Lancet 1999;354:1071-7.
13. Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. Support Care Cancer 2000;8:287-92.
14. Bjerknes R, Brusegaard Q, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infections in Immunocompromised Hosts. London: Mosby Harcourt Publishers, 1999;4:5.1-5.19.
15. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. Respiration 1999;66:95-109.
16. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. Eur Respir Mon 1997;3:189-208.
17. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and stem cell transplant recipients: Use of high resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999;17:796-805.
18. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients. Use of thin section CT. Am J Roentgenol 1997; 169:1347-53.
19. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000;30:696-709.
20. Uçan ES ve ark. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998;3:26-47.
21. Verwey PE, Denning DW. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis. Semin Respir Crit Care Med 1997;18:203-15.
22. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Am J Med 1984;76:1027-34.
23. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. Rev Infect Dis 1989;11:369-78.
24. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: Disseminated versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;17:103-9.
25. Chrysanthou E, Klingspor L, Tollemar J, et al. PCR and other non-culture methods for diagnosis of invasive *Candida* infections in allogeneic bone marrow and solid organ transplant recipients. Mycoses 1999;42:239-47.
26. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med 1996;100:171-8.
27. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, et al. Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant 2000;25:867-71.
28. Maertens J, Verhaegen J, Demuyne H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening of circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 1999;37: 3223-8.
29. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. Blood 2001;97:1604-10.
30. Reiss E, Obayashi T, Orle K, et al. Nonculture based diagnostic tests for mycotic infections. Medical Mycology 2000;38(Suppl 1):147-59.
31. Verweij P, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: Intra- and interlaboratory reproducibility. J Clin Microbiol 1998;36:1612-6.
32. Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. Mycoses 1997;40:353-7.
33. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for pre-

- sence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:882-5.
34. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al. Plasma (1→3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345:17-20.
 35. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
 36. Akova M (moderatör). Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995;26:31-6.
 37. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: Need for better strategies. *J Infect* 2001;42:120-5.
 38. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-82.
 39. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 3090.
 40. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.
 41. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995;79:1-30.
 42. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak gram-negatif bakterilerin dönüşü. Program ve Özet Kitabı: 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. Özet no. O-13. 22-25 Şubat 2001. Antalya.
 43. 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.
 44. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of single agent gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. L-773. 22-25 September 2001, Chicago, USA.
 45. Haupt R, Romanengo M, Fears T, et al. Incidence of septicemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: A 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;37:2413-9.
 46. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71.
 47. Winston DJ, Barton K, Bruckner DA, Schiller GJ, Terito MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.
 48. Ozyilkcan 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.
 49. Akova M, Akan H, Korten V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
 50. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
 51. Cometta A, Kern WV, DeBock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-9.
 52. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):65-80.
 53. Erman M, Akova M, Akan H, et al and 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.
 54. 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.
 55. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000;12:34-9.
 56. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:843-9.
 57. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
 58. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
 59. Walsh TJ, Finberg RW, Arnot C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
 60. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1997;98:711-8.
 61. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:81-6.
 62. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
 63. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal in-

- fections in patients with leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2001;40:511-20.
64. Clark AD, McKendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Hematol* 1998;103:198-204.
 65. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
 66. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: A pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32:814-20.
 67. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998;105:478-83.
 68. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-9.
 69. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Lusk EJ, Strom BL, Cassileth PA. Discriminant scorecard for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985;79:57-64.
 70. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
 71. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
 72. Walsh TJ, Sable C, DePauw B, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) vs. liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAFRx) of persistently febrile neutropenic (PFN) patients (Pt). In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (abstract No. M-1761); 14-17 Eylül 2003, Chicago, Illinois, p.477.
 73. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
 74. Ellis ME, Clink H, Ernst P, et al. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:3-11.
 75. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
 76. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic bone marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
 77. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89:1611-25.
 78. Vreugdenhil G, Van Dijke BJ, Donnelly JP, et al. Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double-blind, placebo controlled study. *Leuk Lymphoma* 1994;11:353-8.
 79. Menichetti F, Del favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;28:250-5.
 80. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: A randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1887-93.
 81. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000;30:300-5.
 82. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia: Fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994;73:2099-106.
 83. Wolff SN, Fay J, Stevens D, et al. Fluconazole vs. low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: A study of the North American Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:853-9.
 84. Tollemar J, Ringden O, Andersson S, et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: A randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proceed* 1993;25:1495-7.
 85. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive infections during prolonged neutropenia: Results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999;93:3654-61.
 86. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49:1-128.
 87. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.

Kılavuzun Hazırlanmasına Katkıda Bulunanlar (Soyadına Göre Alfabetik Sırayla)

Hamdi AKAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Özay ARIKAN AKAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Murat AKOVA	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sevtaç ARIKAN	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hande ARSLAN	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kemalettin AYDIN	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sevil BAVBEK	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Filiz BÜYÜKKEÇECİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hürrem BODUR	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Harika ÇELEBİ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fatih DEMİRKAN	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ahmet DEMİRKAZIK	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bülent ESER	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Serap GENÇER	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hakan GÖKER	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Zafer GÜLBAŞ	Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbrahim HAZNEDAROĞLU	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yener KOÇ	Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Volkan KORTEN	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Şeniz ÖNGÖREN	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İ. Osman ÖZCEBE	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fahir ÖZKALEMKAŞ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halit ÖZSÜT	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fahri ŞAHİN	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mehmet ŞENCAN	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esin ŞENOL	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yeşim TAŞOVA	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aynur UĞUR	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ömrüm UZUN	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mustafa YILMAZ	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi