



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

Hematolojik Maligniteli Olgu Üzerinden Enfeksiyon Hastalıkları Yönetimi

Uzm. Dr. Burcu Altunay

EKMUD Ankara Günleri

12.03.2025

Olgu

- F.M. 82 yaş kadın
- Ev hanımı
- Kırıkkale, Tekke köyü, kerpiç evde
- Şikayet: Genel vücut ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, baş dönmesi üşüme, ateş yüksekliği
- Hikaye: 15-20 gündür şikayetleri olan hasta
- Dahiliye polikliniğine başvurusu
- Ateş: 37.6 TA:108/54 mmHg
- Nabız: 83 atım/dk Sat: 91(OH)
- Bilinç açık koopere, oryante
- Akciğer sesleri doğal
- Kalp sesleri ritmik, ek ses, üfürüm yok
- Batın rahat, defans, rebound yok
- Peteşi, purpura, ekimoz yok
- Ele gelen LAP yok
- Ptö:-/-

- **HB:7 g/dL NEU: 270 x10³/μl PLT: 20 x10³/μl**
- **AST: 18 U/l ALT: 7 U/l LDH:307 U/l**
üre:30 mg/dl kreatinin: 0.57 mg/dl
- **Demir: 142 μg/dl Ferritin: 950 μg/L**
- Periferik yayma:
 - Eritrositler anizoster, parçalı eritrosit,
 - Göz yaşı hücreleri, lökopenik, trombositler her alanda 1 tane
- Özgeçmiş: Opere over CA (10 yıl önce) RT+ (nüks yok)
- 16.12.24'de İç hastalıklarınca hospitalizasyon
- **CRP: 79 mg/l Sedim:95 mm/h PCT: 0.04 μg/L**
- hbsAg: negatif anti hbs: negatif AntiHbcTotal: negatif AntiHCV:negatif
- AntiHIV: negatif
- Solunum yolu panel (PCR): Negatif
 - InfluenzaA, Influenza B, RSV, Adenovirüs,
 - AGBHS, Rhinovirüs, Covid-19
- Ampirik piperasilin-tazobaktam 4x4.5 gr iv

16.12.24

- Tüm Abdomen USG:
 - Karaciğer parankimi ince granüler tarzda heterojen.
 - Dalak normal boyutlarda parankimi homojen.
 - Sağ böbrek parenkim ekojenitesi grade 1-2 artmış.
 - Sağ böbrek üst kesim kalikte 20 mm boyutunda taş ile uyumlu ekojenite



- 18.12.24 Kemik iliği:
 - Kemik iliği aspirasyon: %25 blast
 - Kemik iliği flow: %14 blast
 - Patoloji: %40-50 blast
 - **AML (TP53 mutasyon, yüksek riskli)**
- 16.12.24
 - 2 set kan kültürü: Üreme yok
- ECOG: 2-3
- 24.12.24 KT:
 - Azasitidin başlandı.
- 30.12.24
 - Piperasilin tazobaktam 14.günde kesilmiř
- Antibiyotik profilaksisi:
 - Levofloksasin 1x500mg tb
 - Asiklovir 2x400mg tb
 - Flukonazol 2x100mg tb
- 31.12.2'de taburcu edilmiş

- 15.01.25
 - 1 k r Azasitidin 22. günde
- Üşüme titreme, ateş y ksekligi hafif öksürük ile acil servis başvurusu
- FM:
 - **Ateş: 38,5 C** TA:110/70mmHg nabız: 98 atım/dk Sat: 95 (oda havası)
 - Bilinç açık, koopere, oryante, ense sertliđi yok
 - Orofarenks: mukozit yok
 - Solunum sesleri : Doğal KVS: kalp sesleri ritmik, ek ses, üfürüm yok
 - Batın: olağan, defans , rebound yok
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyon bulgusu yok

- LAB:
 - HB:5.9 g/dL **NEU: 30 10³/ l** PLT: 4 10³/ l
 - CRP:91mg/L **Sedim:>140 mm/h** PCT:0.09  g/L **ferritin: 1045**
- Plan:
 - Kan kültürü, balgam kültürü, idrar kültürü
 - Solunum yolu paneli (PCR)
 - **N topenik ateş** tanısıyla ampirik **piperasilin tazobaktam 4x4,5 gr iv**

Giriş

- Nötropeni, hastaları çeşitli enfeksiyonlara karşı hassas bıraktığı için onkolojik bir acildir.
- Enfeksiyon duyarlılığı nötrofil sayısı <500 hücre/mcL artar.
- Ciddi enfeksiyon riski nötrofil sayısı <100 hücre/mcL iken en yüksektir.
- Bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları nötropenik ataklar sırasında en sık görülen enfeksiyöz komplikasyondur.
- Uygun bir bağışıklık tepkisi yok
- Sepsis> ölüm

Epidemiyoloji

- Febril nötropeni
 - Solid tümör hastalarının %10-50'nde
 - Hematolojik malignite hastalarının %80'nde
- Ampirik antibiyotik almayanlarda mortalite
 - Gram negatif bakteriyemi \approx %70'e
 - Gram pozitif bakteriyemide %5
- Ampirik antibiyoterapi alanlarda
 - Genel mortalite oranı %4-%20.

Enfeksiyon Riski	Hastalık/Tedavi	Antimikrobiyal Profilaksi
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • Çoğu solid tümör kemoterapisi • Beklenen nötropeni süresi <7gün 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel-fungal gerek yok • Viral; HSV seropozitifliğinde düşünülebilir
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • Beklenen nötropeni süresi 7-10 gün • Lenfoma, MM, KLL OKİT • CAR-T hücre tedavisi • Pürin analogları (Kladribin, Fludarabin, Klofarabin) • 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eşlik eden konak faktörleri <ul style="list-style-type: none"> • KOAH,DM, steroid kullanımı vb. ➤ Daha önceden fungal infeksiyon geçirme ➤ Çevresel faktörler (inşaat, havalandırmanın iyi yapılamadığı 2-3 kişilik odalar gibi) varlığı hastanın risk grubunu değiştirebilir.
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Beklenen nötropeni süresi >10 gün • Akut lösemi (ALL, AML) için yoğun indüksiyon, konsolidasyon tedavisi • Refrakter/relaps AML • AKİT ve orta-ciddi GVHD • AML gibi tedavi edilen MDS 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fungal –nötropeni boyunca düşün ✓ Viral-nötropeni boyunca veya daha uzun düşün ✓ PJP profilaksisi düşün
Nötropeni; ≤ 500 nötrofil/mcL ya da ≤ 1000 nötrofil/mcL ve tahminen 48 saat içinde ≤ 500 nötrofil/mcL		

HMA: Hipometile Edici Ajan

Nötropenik Ateş Hastasına İlk Yaklaşım

- **Ayrıntılı hikaye**

- Kanserin türü, miyelosupresif ajanların türü ve süresi, sayısı
- Eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı
- Özellikle dirençli organizmalarla enfeksiyon öyküsü
- Mesleği, bulunduğu ortam vb.

- **En az 2 set kan kültürü** (1 set: 1 aerobik ve 1 anaerobik şişe)

- ✓ En azından 1 seti varsa santral venöz kataterden (SVK)

Nötropenik Ateş Hastasına İlk Yaklaşım

- Lokalize bir enfeksiyonun hafif belirtilerine dikkat edilerek **fizik muayane**
 - SVK'nın giriş/çıkış yerlerinde enfeksiyon bulgusu
 - Abseyi düşündüren perineal ağrı
 - Fungal enfeksiyonu düşündüren cilt ya da tırnak enfeksiyonu
 - Nötropenik enterokoliti düşündüren abdominal ağrı, ishal (*C. difficile* vb.)
 - Viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları
 - Mukozal lezyonlar
 - SSS semptom ve bulguları (Fungal ya da bakteriyel enfeksiyonu düşündürten fokal lezyonlar ile şiddetli sistemik enfeksiyonu ya da viral ensefaliti düşündürten konfüzyon bulgusu)
 - İnvaziv küf enfeksiyonunu düşündürten göğüs ağrısı
- **Mikrobiyolojik testler**
 - ✓ Kliniğine göre balgam kültürü, nasal sürüntü, Legionella için idrarda antijen, viral DNA (CMV vb.), *C. difficile* toksini vb.

- **Görüntüleme**



- Klinik semptomaya göre;
 - Paranasal BT, MR
 - Kranial BT, MR (kemik erozyonu, intrakranial , intraorbital yayılım en iyi MR ile)
 - Abdomen BT

Düşük Risk Faktörleri:

- ✓ Ateş geliştiğinde ayaktan hasta olması
- ✓ Yakın gözlem ve tedavi edilmesi gereken eş zamanlı eden akut komorbidite olmayışı
- ✓ Tahmin edilen ciddi nötropeni süresinin kısa olması (<7 gün)
- ✓ ECOG 0-1
- ✓ Hepatik/renal yetmezlik olmaması
- ✓ MASCC ≥ 21 ya da CİSNE < 3

➤ Ayaktan tedavi kliniği

ya da

➤ Hospitalizasyon

Yüksek Risk Faktörleri:

MASCC <21 ya da CISNE ≥ 3

Ateş geliştiğinde yatan hasta olması

Belirgin medikal komorbidite ya da anstabil klinik

AKİT

Tahmin edilen ciddi nötropeni süresinin uzun olması (≥ 7 gün)

Hepatik yetmezlik ($> X5$ Aminotransferaz üst sınırı)

Renal yetmezlik (CrCl <30 mL/dk)

Progrese kanser

Pnömoni ya da diğer kompleks enfeksiyon odağı

İmmun/hedefe yönelik tedavi kullanımı

Grade 3-4 mukozit

➤ **Hospitalizasyon**

OLGU-DEVAM

- 19.01.25
 - Piperasilin tazobaktam 3. günde ateşi devam edilmesi üzerine meropeneme geçiliyor.
- 22.01.25 Meropenem 3. günü
 - Ateş devam, hemodinami stabil
 - Tekrarlanan kültürlerinde üreme yok, VNAT: negatif
 - HB: 9.8 g/dl NEU: $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ PLT: $14 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - CRP: 87 mg/L PCT: 0.11 $\mu\text{g/L}$
 - 2.kür Azasitidin

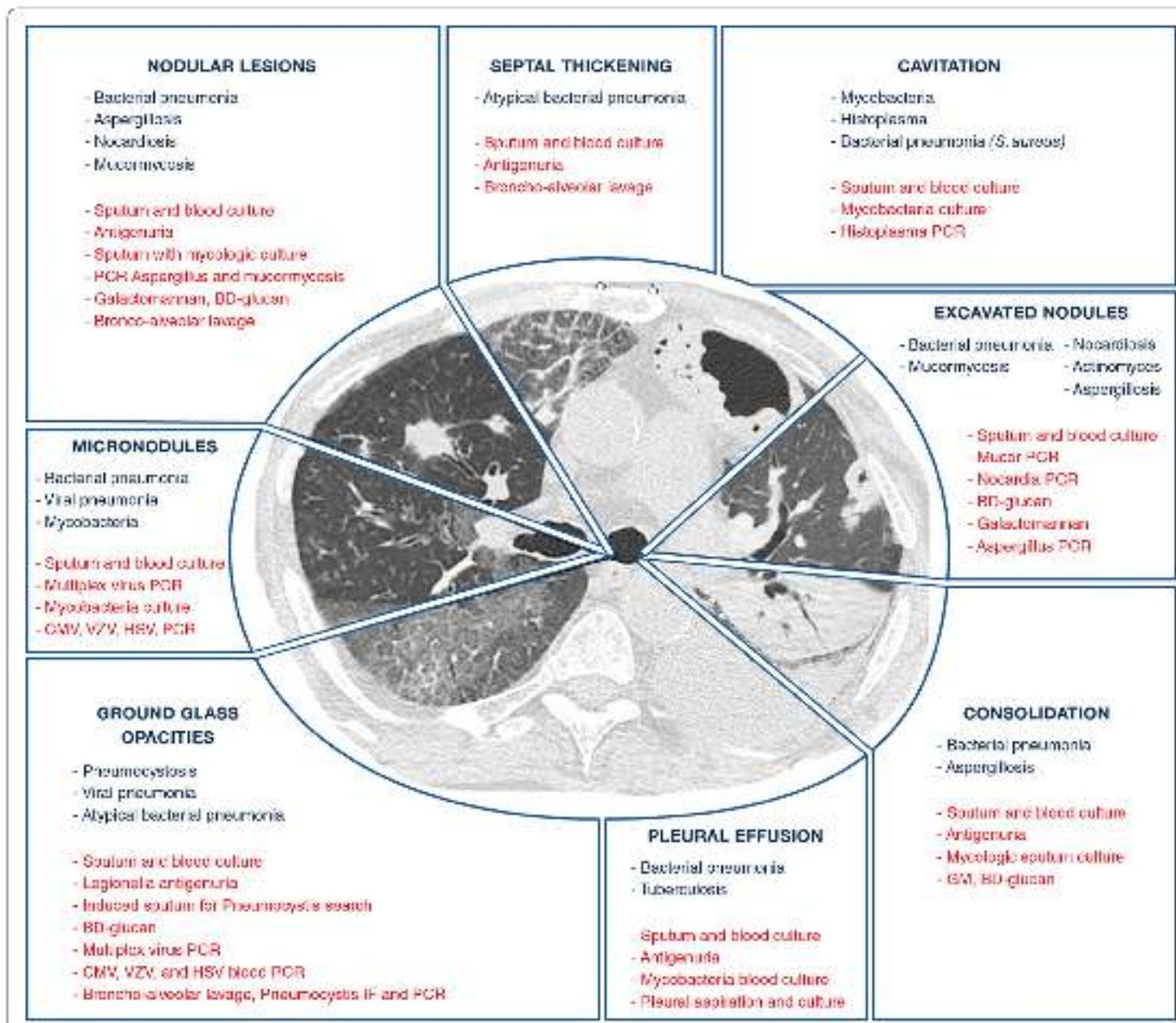
24.01.25

Meropenem 5. günü

NEU :20 x10³/µL

Ateş devam, hemodinami stabil

15.01.25 Galaktomannan (serum):0.025 (Index) negatif



- 31.01.25 Meropenem 9.günü
 - Ateşsiz 5 gün, kültürlerde üreme yok
 - (26.01.25) Galaktomannan (serum): 0.033 negatif
 - NEU:60x10³/μL antimikrobiyal profilaksileriyle taburcu ediliyor.
- 07.02.25 Üşüme, titreme, ateş yüksekliği acil servis başvurusu
 - **Ateş: 38,8°C** TA: 144/72 mmHg nabız: 88 sat: 98 (OH)
 - **HB: 7.4g/dL NEU:20 x10³/μL PLT:9x10³/μL**
 - Kreatinin:0.35mg/dl AST:16 U/L ALT:17 U/L LDH: 277 U/L TB: 0.44 md/dL
 - Fizik muayenede özellik yok
 - Eski kültürlerde üreme yok
 - Febril nötropeni; ampirik meropenem 3x1 gr iv

Uygun Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Seçimi

Strateji	Eskalasyon	De-eskalasyon
Tanım	Duyarlı <i>Enterobacteriaceae</i> ve <i>P. aeruginosa</i> 'ya karşı etkili ampirik tedavi	Başlangıçta, özellikle Gram negatif olmak üzere MDR bakterileri ampirik kapsanır, 72–96 saat sonra bir MDR patojeni izole edilmezse bu kapsam azaltılır. <ul style="list-style-type: none">• Duyarlı suş izole edildiğinde• Mikrobiyolojik sonuç yokluğunda
Genellikle kullanılan antibiyotikler (ECIL-10)	Antipseudomonal sefalosporinle monoterapi: <ul style="list-style-type: none">➤ Seftazidim*, Sefepim* (AI)ya da➤ Piperasilin-tazobaktam (AI)➤ Sefaperazon-sulbaktam➤ Piperasilin + gentamisin	<ul style="list-style-type: none">➤ ESBL üreticileri ve bazı dirençli <i>P. aeruginosa</i> suşlar için➤ Monoterapi: Karbapenem veya β-laktam/β-laktam inhibitörünün yeni bir kombinasyon (örn. seftolozan/tazobaktam veya seftazidim/avibaktam)➤ Kombinasyon tedavisi:<ul style="list-style-type: none">➤ Antipseudomonal β-laktam + aminoglikozid➤ Antipseudomonal β-laktam + dirençli gram pozitifleri kapsa (risk varsa)

* ESBL varlığında kullanmaktan kaçın

MDR: Multidrug rezistant

Uygun Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Seçimi

Strateji	Eskalasyon	De-eskalasyon
Avantajı	Daha az dirençli şus seçimi, daha az toksisite	Kültür sonuçlanana kadar daha uygun tedavi > daha az mortalite
Dezavantajı	İzole edilen Gram-negatiflere karşı etkisiz ampirik tedavi durumunda, prognoz kötüleşir	Geniş spektrumlu antibiyotiklerin/kombinasyonların aşırı kullanımı ile gelişen antibiyotik baskısı

- ✓ Ankomplike başlangıç kliniği olan
- ✓ De-eskalasyon yaklaşımı kriterleri mevcut olmadığı sürece tüm hastalar

- Sepsis/septik şok
- Dirençli bir patojenle kolonizasyon
- Dirençli bir patojenle önceki enfeksiyon
- Dirençli patojenlerin sıklıkla izole edildiği merkez

Hematolojik Maligniteli 1786 Hastada Kan Dolaşım Yolu Enfeksiyonu, Retrospektif alışma, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Eylöl 2023-Ocak 2024

- 70 hasta 70 bakteriyemi
- 24 (%34) kadın, 46 (%66) erkek
- Yaş ortalaması; 51 (yaş aralığı 21-85)
- En sık görölen hematolojik malignite; lösemi
- 70 bakteriyemi
 - %86'sı tek türe
 - %14' ü birden fazla türe baęlı
 - %64'ü gram negatif bakteriyemi
 - Kinolon direnci % 83
 - ESBL %77
 - Karbapenem direnci %44
 - Seftazidim avibaktam direnci %20
 - Amikasin direnci %30
- %91'inde son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcut
- %20'nde son 3 ay içinde yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcut
- %44' ü mortal seyretti.

Ampirik Tedavide Kimde Karbapenem Kullanalım?

ECIL-4	ECIL-10
<ul style="list-style-type: none">Başlangıçta ciddi derecede hasta; septik şok kliniği BII	<ul style="list-style-type: none">Kritik hastalar;<ul style="list-style-type: none">➤ Sepsis/septik şokla gelenve➤ Karbapenem dirençli bakterilerle bilinen kolonizasyon ya da önceki enfeksiyon olmayan hastalar Allu
<ul style="list-style-type: none">Daha önceden bilinen kolonizasyon- enfeksiyon öyküsü; BII<ul style="list-style-type: none">➤ ESBL üreten <i>Enterobactericea</i>➤ Dar spektrumlu β-laktam dirençli Gram negatifler	<ul style="list-style-type: none">Daha önceden bilinen kolonizasyon- enfeksiyon öyküsü; Allu<ul style="list-style-type: none">➤ ESBL üreten <i>Enterobactericea</i>➤ Dar spektrumlu β-laktam dirençli Gram negatifler
<ul style="list-style-type: none">ESBL üreticilerle enfeksiyon sıklığı yüksek olan merkezde bulunma BIII	<ul style="list-style-type: none">ESBL üreticilerle enfeksiyon sıklığı yüksek olan merkezde bulunma Allu

Ampirik Tedavide Kime Anti-Gram Pozitif Ajan Ekleyelim?

- Rutin glikopeptid ya da yeni anti gram pozitif ajan eklenmesi önerilmemektedir(DIIru).

ECIL-4	ECIL-10
<ul style="list-style-type: none">• Hemodinamik olarak anstabil ya da• Ciddi sepsis, septik şok, pnömoni kanıtı CIII	<ul style="list-style-type: none">• Hemodinamik olarak anstabil ya da• Ciddi sepsis, septik şok ya da pnömoni kanıtı olan hastalarda;<ul style="list-style-type: none">➤ Bilinen MRSA kolonizasyonu (AII t)➤ Bilinen VRE ve ciddi mukozit (CIII)➤ Bilinen MRSA kolonizasyonu olmayan (CIII)
<ul style="list-style-type: none">• MRSA, VRE, penisilin dirençli <i>S. pneumoniae</i> kolonizasyonu CIII	<ul style="list-style-type: none">• MRSA kolonizasyonu B II r t
<ul style="list-style-type: none">• Katater ilişkili enfeksiyon şüphesi; CIII<ul style="list-style-type: none">• Kataterden infüzyon sırasında üşüme, titreme• Katater çıkış bölgesinde selülit bulgusu	<ul style="list-style-type: none">• Katater ilişkili enfeksiyon şüphesi; B III<ul style="list-style-type: none">• Kataterden infüzyon sırasında üşüme, titreme• Katater çıkış bölgesinde selülit bulgusu
<ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir bölgede deri ve yumuşak doku enfeksiyon bulgusu CIII	<ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir bölgede deri ve yumuşak doku enfeksiyon bulgusu BIII

De-eskalasyon Yaklaşımı Kullanılan Başlangıçta ve 72-96. Saatte Stabil Olan Hasta, FUO

	ECIL-4	ECIL-10
Afebril	<ul style="list-style-type: none">Kombine edilen aminoglikozid, kinolon, kolistin ya da anti gram pozitif ajanı kes BIIIDaha dar spektrumla değiştir;<ul style="list-style-type: none">sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat BIIIAntibakteriyeli kesmeyi düşün BII	<ul style="list-style-type: none">Kombine edilen aminoglikozid ya da anti gram pozitif ajanı kes BIIuhEğer karbapenem ya da yeni β-laktam ajan kullanıldıysa;<ul style="list-style-type: none">Daha dar spektrumla değiştir; sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam BIIuhAntibakteriyeli devam etmeme daha sonra ele alınacaktır
Febril*	<ul style="list-style-type: none">Kombine edilen aminoglikozid, kinolon, kolistin ya da anti gram pozitif ajanı kes BIIIAynı β-laktam ile devam et ya daDaha dar spektrumla değiştir;<ul style="list-style-type: none">sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat BIII	<ul style="list-style-type: none">Kombine edilen aminoglikozid ya da anti gram pozitif ajanı kes BIIIDaha dar spektrumla değiştir;<ul style="list-style-type: none">sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam BIII

* Febril hastalar için fungal ya da diğer etyolojiler için tanısal araştırmaya gidilir.

Antibiyotikleri Ne Zaman Sonlandırılalım? - FUO

ECIL-4	ECIL-10
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 72 saat iv tedavi almış• ≥ 48 saattir ateşsiz ve başından beri hemodinami stabil• Nötrofil sayısı ve nötropenin beklenen süresinden bağımsız olarak AAT kesilebilir. BII	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 72 saat iv tedavi almış• ≥ 48 saattir ateşsiz ve başından beri hemodinami stabil• Nötrofil sayısı ve nötropenin beklenen süresinden bağımsız olarak AAT kesilebilir.<ul style="list-style-type: none">• Yüksek riskli hastada BI• Orta riskli hastada AI
<ul style="list-style-type: none">• Stabil bir hastada persistan ateş antibiyoterapi eskalasyonu gerekçesi değildir.• Tanısal araştırma devam etmeli.	<ul style="list-style-type: none">• Ateşi devam eden ancak hemodinami stabil FUO'da<ul style="list-style-type: none">• <u>Yüksek ve orta riskli hastada AAT devam edilmeli BI.</u>• Alternatif ateş odağı (enfeksiyöz/ nonenfeksiyöz) araştır.• Mikrobiyolojik testler ve görüntüleme <u>ile bakteriyel enfeksiyon kaynağı makul şekilde dışlandığında AAT'nin kesilmesi düşünülebilir CIII.</u>• <u>Dirençli gram pozitifleri (DI) ya da dirençli gram negatifleri (D IIu) kapsamak için ekleme yapılması önerilmiyor.</u>

11.02.25 Meropenem 4. günü

Ateş: 38.1°C (X2) Sat: 95(OH)

HB:7.7 g/dL NEU: 30 x10³/µl PLT: 30 x10³/µl

Geniş solunum yolu panel (PCR): Negatif

HRCT planlanıyor.

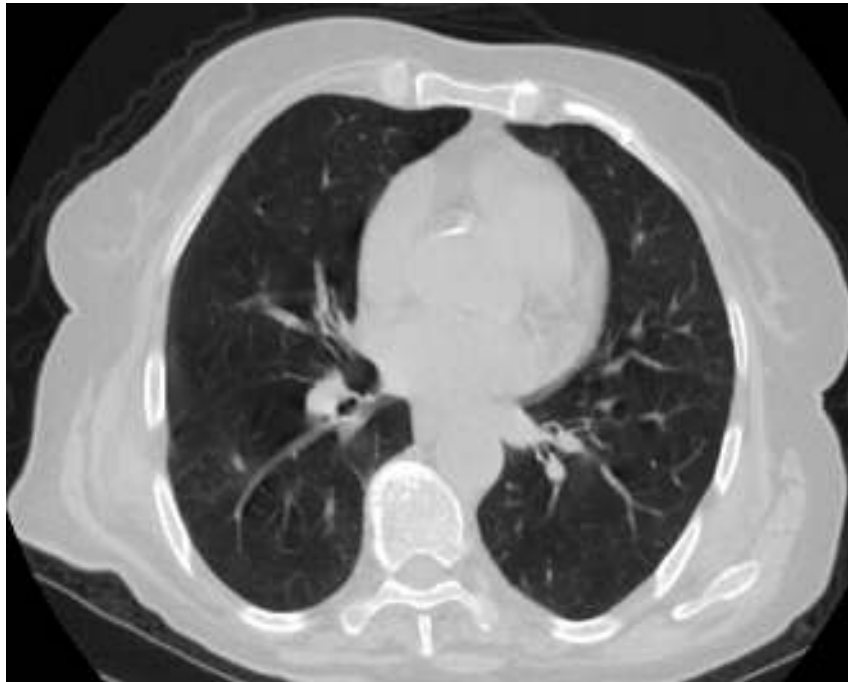
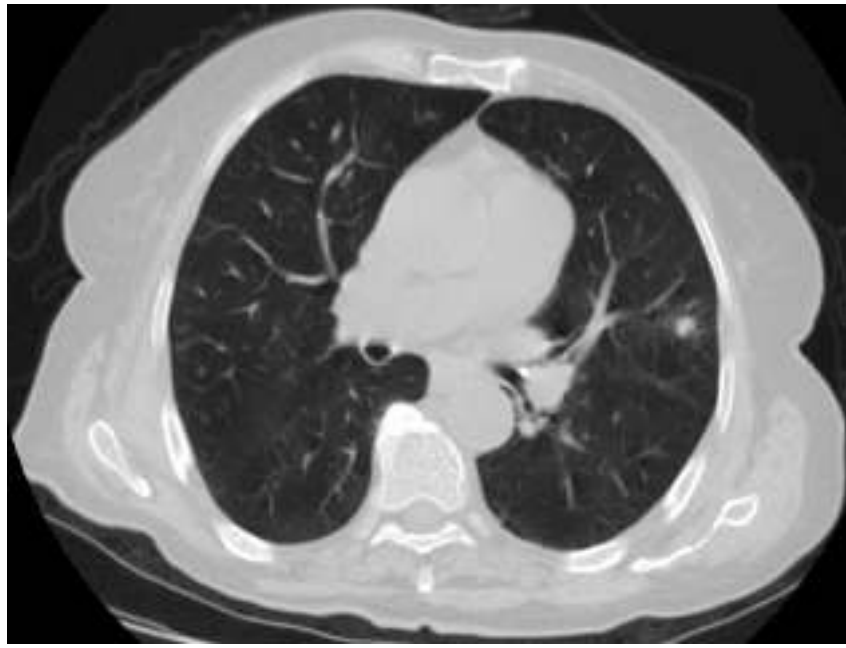


DERMATOLOJİ:

- Lösemia kutis? Kutanöz vaskülit? İlaç erupsiyonu? KT yan etkisi?
- Viral enfeksiyon (parvovirüs, EBV, ricketsia)?
- RF, CCP, ENA, C3-C4, ANCA
- Mümkünse antibiyotiğin stoplanması/değiştirilmesi, advantan losyon

Olgu devam

- 12.02.25 Meropenem 5.gün
 - **Ateş: 38.4** (X2) Sat: 93 (OH)
 - NEU:60 x10³/μL CRP:77 PCT:0.1μg/L
 - Balgam kültürü: Solunum yolu flora bakterileri
 - (09.02.25) Galaktomannan (serum): 0.041 negatif
 - (09.02.25) **Kan kültüründe gram negatif basil sinyali >>> kolistin ekleniyor.**
- 13.02.25
 - Döküntü devam, punch biyopsi alınıyor.
 - Antibiyotik kesilemiyor.
 - 40 mg/gün iv prednol ekleniyor.



11.02.2025 HRCT

25.01.2025 tarihli tetkik ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Eski incelemede tanımlanan lingula düzeyindeki çevresi buzlu cam yoğunluğunda nodüler görünüm hafif belirginleşmiş olup ayrıca üst lob apikoposterior segmentte iki adet benzer şekilli nodül gelişmiştir.

Ayrıca sağ akciğerde üst lob posterior, orta lob lateral ve alt lob lateral bazal buzlu cam yoğunluk alanları-konsolide alanlar dikkati çekmiştir.

Nötropenik hastada ilk aşamada bulgular **aspergillozisi** düşündürmektedir.

İnvaziv aspergilloz riski yüksek olan hastada 2 yaklaşım

1. Küf etkili primer profilaksi
2. Profilaksi olmadan 2 gün/hf biyobelirteç ile izleme

- ✓ Lokal epidemiyoloji
- ✓ Hasta karakteristiği
- ✓ Hızlı testlere ulaşım

Semptom (persistan ateş)

Pozitif GM ya da PCR

Tanısal prosedürler (BT, kültür, mikrobiyolojik testler)

BT - / Biyomarker -

Profilaksi(+): Profilaksiye devam, TDM alternatif odakları dışla

Profilaksi(-): Alternatif odakları dışla, antifungal başlama

BT + / Biyomarker -

Profilaksi(+): Antifungal sınıfı değiştirerek hedefe yönelik tedavi başla, TDM

Profilaksi(-): Antifungal tedavi başla

BT - / Biyomarker +

Alternatif odakları dışla
Hedefe yönelik antifungal tedavi başla
Profilaksi verildi ise antifungal sınıfını değiştir

BT + / Biyomarker +

Hedefe yönelik antifungal tedaviye başla
Profilaksi verildi ise antifungal sınıfını değiştir

TDM:Terapötik drug monitörizasyon

Olgu devam

- **13.02.25 Meropenem 4. gün kolistin 1. gün prednol 1.gün**
 - 09.02.25 kan kültürü: gram negatif basil?
 - 10.02.25 idrar kültürü üreme yok
 - 10.02.25 balgam kültürü: solunum yolu flora bakterileri
 - **Ateş: 38.4°C/38.2°C Sat: 93(OH)**
 - **HRCT görünümü ile 3mg/kg/gün iv L-AmB başlandı.**
- 15.02.25 Döküntüleri artıyor
 - 09.02.25 kan kültürü: gram negatif basil>> üreme yok!!!
 - Meropenemin kesilip kolistin ve L-AmB devamı öneriliyor.



20.02.25

- Prednol 40 mg/gün 7. gün
- Kesilmesi önerilen meropenem primer hekimlerince devam (13.gün)
- Kolistin 8. gün, amfoterisin-B 7. gün

- Ateşsiz 4 gün sonra yeniden ateş 38.2 °C Sat: 88 (OH)
- Öksürük, nefes darlığı, F/M olağan
- **NEU: 90 x10³/μL** CRP: 69 mg/L PCT: 0.09 μg/L
- (16.02.25) Galaktomannan (Serum): 0.055 negatif

HRCT planlandı.



21.02.25 HRCT:

- Mediastende ve her iki hiler lokalizasyonda büyüğü prekarinal yerlesimli kısa çapı 11 mm olarak ölçülen birkaç adet lenf nodu ve LAP izlenmiştir.
-
- **Her iki akciğerde fibrotik yapılanmalar, alt loblarda daha belirgin olmak üzere interstisyel kalınlaşmalar retiküler dansite artımları atelektaziler, eşlik eden traksiyon bronşektazileri, peribronşial kalınlaşmalar izlenmektedir.**
-
- **Her iki akciğer parankim alanlarında büyüğü yaklaşık 1 cm çapında ölçülen nodüler- yamasal infiltrasyon alanları izlenmektedir (pnömoni?).**
-
- Her iki hemitoraksta minimal sıvama arzı plevral effüzyon izlenmektedir.

**VNAT
Balgam kültürü**



Hastanın Adı,Soyadı : [Redacted]
TC Kimlik : 25*****28
Doğum Tarihi/Cinsiyet,Yaş : 11.09.1942 KADIN , 82
Protokol/Dosya İşlem No : [Redacted]

Rapor (Numune) Numarası : 46104105

Moleküler Mikro

Tetkiki İsteyen : SELİN KÜÇÜKYURT KAYA
Birimi : HEMATOLOJİ SERVİSİ (T6-7C)
Kurum : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU

Tetkik Adı	Sonuç
Covid-19 (SARS-CoV-2) Reverse Transkript	NEGATİF
Respiratory syncytial virus (RSV) A/B (SS E	NEGATİF
Metapneumoviruses (SS Enfek)	NEGATİF
Parainfluenza 4 (SS Enfek)	NEGATİF
Parainfluenza 3 (SS Enfek)	NEGATİF
Parainfluenza 2 (SS Enfek)	NEGATİF
Parainfluenza 1 (SS Enfek)	NEGATİF
Coronavirus HKU1 (SS Enfek)	NEGATİF
Coronavirus NL63 (SS Enfek)	NEGATİF
Coronavirus OC43 (SS Enfek)	NEGATİF
Mycoplasma pneumoniae (SS Enfek)	NEGATİF
Coronavirus 229E (SS Enfek)	NEGATİF
Influenza B virus (SS Enfek)	NEGATİF
Influenza A virus (SS Enfek)	NEGATİF
Legionella pneumophila (SS Enfek)	NEGATİF
Bocavirus (SS Enfek)	NEGATİF
Bordetella pertussis (SS Enfek)	NEGATİF
Streptococcus Pneumoniae (SS Enfek)	NEGATİF
Haemophilus influenzae (SS Enfek)	NEGATİF
Adenovirus (SS Enfek)	NEGATİF
Enterovirus (SS Enfek)	NEGATİF
İnfluenza H1N1 (SS Enfek)	NEGATİF
İnfluenza A H3 (SS Enfek)	NEGATİF

Hastanın Adı,Soyadı : [Redacted]
TC Kimlik : 25*****28
Doğum Tarihi/Cinsiyet,Yaş : 11.09.1942 KADIN , 82
Protokol/Dosya İşlem No : [Redacted]

Rapor (Numune) Numarası : 46104105

Kültür-Tıbbi Mikrobiyoloji

Tetkiki İsteyen : SELİN KÜÇÜKYURT KAYA
Birimi : HEMATOLOJİ SERVİSİ (T6-7C)
Kurum : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU

Numune Türü : BALGAM

Tetkik İstem Zamanı : 21.02.2025 09:40 Numune Kabul Zamanı : 21.02.2025 12:47
Barkod Zamanı : 21.02.2025 12:47 Uzman Onay Zamanı : 24.02.2025 10:44
Numune Alma Zamanı : 21.02.2025 09:42

Tetkik Adı	Sonuç	Birim	Referans Aralığı / Karar Sınırı	Önceki Sonuçları
Balgam Kültürü				(12.02.25) (17.01.25)
Materyal	: Balgam			
Mikroorganizma	: Pseudomonas aeruginosa			

Antibiyogram	Sonuc	Mic
Amikacin	Duyarlı	<=8
Cefepime	Yüksek Doz Duyarlı	2
Ceftazidime	Yüksek Doz Duyarlı	4
Ciprofloxacin	Yüksek Doz Duyarlı	0.25
Imipenem	Yüksek Doz Duyarlı	2
Levofloxacin	Yüksek Doz Duyarlı	<=0.5
Meropenem	Duyarlı	0.25
Piperacillin-Tazobactam	Yüksek Doz Duyarlı	<=4/4

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ EUCAST 2023 STANDARTLARI KULLANILARAK ÇALIŞILMIŞ VE SONUÇLAR KISITLI RAPOR EDİLMİŞTİR.

: Standart doz duyarlı I: Yüksek doz duyarlı R: Dirençli

Gram Boyama (Balgam)

(12.02.25) (16.01.25)

Gram boyalı preparatta her alanda 10-25 PMNL, 10-25 epitel hücresi ,orta sayıda gram negatif basil görüldü.

- 22.02.25 Meropenem 15. gün, kolistin 10.gün, amfoterisin-B 9.gün
 - Döküntüleri gerilemesi üzerine (21.02.25) prednol 8. günde kesiliyor.
 - **Ateş: 39°C Sat: 90 (2lt/nasal) nabız: 111 atım/dk TA:118/62 mmHg**
 - **Pnömoni >> Teikoplanin ekleniyor.**

Bronkoskopi planlanlanıyor.

- 24.02.25 Meropenem 17. gün, kolistin 12.gün, amfoterisin-B 11.gün, teikoplanin 2. gün

- **Ateş: 38.2 °C Sat: 89(OH)**

- NEU: 70 PLT: 55 bin

- Bronkoskopi yapılıyor.

- BAL kültürü:

- BAL Aspergillus PCR (dış lab)

- Mikobakteri kültürü: PCR: ARB:

- Bal GM:

- BAL PCP PCR

- BAL CMV DNA:

- Sitopatoloji:

25.02.25 Kemik iliği biyopsisi

26.02.25 KBB bakısı

- Endoskopik muayene:

- Bilateral nazal pasajlar doğal

- Krut/nekrotik lezyon izlenmedi.

28.02.25

Meropenem 21.gün, kolistin 16.gün, amfoterisin b 15. gün teikoplanin 7. gün



Aspergillus tereus

- BAL Aspergillus PCR + (dış lab)
- Bal GM: 0.088 negatif
- Mikobakteri PCR – ARB- Mikobakteri kx:
- BAL PCP PCR:-
- BAL CMV DNA: 323 , Kantitafi log 2.51

(23.02.25) Galaktomannan (Serum): 0.099 negatif

Amfoterisin b stop vorikonazol iv başlandı

<i>Aspergillus spp.</i>	Klinikte görülme sıklığı (%)	Koloni karakteristiği	Klinik önemi
<i>A. fumigatus</i>	50-67	Gri yeşil; arka yüzü soluk sarı veya lavanta renginde	En yaygın invaziv tür; en patojenik
<i>A. flavus</i>	8-14	Zeytin - limon yeşili	Sinüzit, deri enfeksiyonu; aflatoksin üretimi
<i>A. terreus</i>	3-5	Bej - tarçın açık kahverengi	Giderek daha fazla tespit ediliyor, Amfoterisin-B'ye dirençli, yeni azollere daha duyarlı
<i>A. niger</i>	5-9	Başlangıçta beyaz hızla sarı-siyaha döner	İnvaziv enfeksiyonu sık değil, yüzeysel enfeksiyon, kolonizasyon

Revision and Update of the Consensus Definitions of
Invasive Fungal Disease From the European Organization
for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses
Study Group Education and Research Consortium

Kanıtlanmış İFE kriterleri

- Küf ve maya için;
 - a) Steril vücut bölgesinde **BT eşliğinde iğne aspirasyonu veya biyopsi**
Patolojik olarak veya **direkt mikroskopik** incelemelerde
Doku hasarı ile birlikte küf ya da maya türü bir mantar elementinin gösterilmesi veya
kültürde üretilmesi
 - b) Formalinle fikse edilmiş **parafinli doku kesitinde PCR** ile **fungus DNA'nın** amplifikasyonu
 - c) **Kan kültüründe üretilmesi** (*Fusarium* spp., *Cryptococcus* veya *Candida* türleri gibi maya veya *Trichosporon* spp. gibi maya benzeri mantar)
 - d) BOS veya kanda kriptokokal antijen tespiti
- Pneumocystis için;
 - Organizmanın doku, BAL sıvısı, balgam örneğinde konvansiyonel veya immünofloresan boyama kullanılarak mikroskopik olarak saptanması

Revision and Update of the Consensus Definitions of
Invasive Fungal Disease From the European Organization
for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses
Study Group Education and Research Consortium

Konak Faktörleri

- Nötropeni (< 500 nötrofil/ mm^3 >10 gün)
- Hematolojik malignite
- AKİT ya da SOT alıcısı
- KS (Son 60 günde ≥ 3 hf, $\geq 0,3$ mg/kg)
- T hc etkili tedavi, son 90 günde
- B hc etkili tedavi
- Ciddi immun yetmezlik sendromu
- Grade 3-4 GVHD

Klinik Faktörler

- Radyolojik bulgular
 - ✓ +/- Halo işareti yoğun, iyi sınırlı lezyonlar
 - ✓ Hava hilal işareti
 - ✓ Kavite
 - ✓ Kama biçimli ve segmental veya lobar konsolidasyon, ters halo
- Trakeobronşit
- Sino-nasal enfeksiyon
- SSS enfeksiyonu

Mikolojik Kanıt

Direkt testler (balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırçalama yöntemi, aspiratta)

- Kültürde küf üremesi (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedosporium spp*)
- Mikroskopide küfü gösteren mantar elementlerinin varlığı

İndirekt testler (Galaktomannan antijeni veya PCR sadece *Aspergillus* için)

- GM
 - Tek serum ya da plasma ≥ 1.0
 - BAL ≥ 1.0
 - Tek serum ya da plasma ≥ 0.7 ve BAL ≥ 0.8
- PCR
 - Plasma, serum, tam kanda ≥ 2 ardışık pozitiflik
 - BAL sıvısında ≥ 2 yinelenen pozitiflik
 - En az bir plasma, serum veya tam kan ve bir BAL sıvısında pozitiflik

Bir konak + bir klinik + bir mikolojik kriter: Olası (probable) İFE

Bir konak + bir klinik kriter: Şüpheli (possible) İFE

Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Table 27
Targeted therapy of pulmonary disease—first line

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE ¹	QoE ²	QoE ³	Comment
1] Neutropenia (non-allo HSCT recipients)	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A	I	II _c	II _c	D III, if mould active azole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole
2] Allo-HSCT (during neutropenia)		Voriconazole 2 × 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A	I	II _c	II _c	C III for start with oral; D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM
3] Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients		L-AmB 3 mg/kg	B	II	II _c	II _c	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival; TDM
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C	I	II _c	II _c	
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C	II	II	II	
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C	III	II _{c,3}	II _{c,3}	D III for start with oral, TDM
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C	III	III	III	D III, if mould active azole prophylaxis
		Micalfungin 100 mg	C	III	III	III	
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D	I	II _c	II _c	
Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D	I	II _c	II _c			
Other combinations	D	III	III	III	Efficacy unproven		
Life-threatening haemoptysis	Bridging until neutrophil recovery	Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III	III	III	

Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Table 18
Antifungal regimens in intrinsic resistance

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Amphotericin B MIC ≥ 1 mg/L	To cure IA	Replace AmB with azole, if azole tested susceptible	B	II		
IA due to <i>A. terreus</i>	To cure IA	Voriconazole Isavuconazole	A A	II II	Avoid AmB	
		Posaconazole	B	III		
		Itraconazole	B	III		
IA due to <i>A. calidoustus</i>	To cure IA	Lipid formulation of AmB	A	II	Avoid azoles	
IA due to <i>A. tubingensis</i> (<i>A. niger</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy	C	III	Higher azole MIC common, but no data on clinical impact	
IA due to <i>A. lentulus</i> (<i>A. fumigatus</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy				
IA due to <i>A. alliaceus</i> (<i>A. flavus</i> complex)	To cure IA	Other than AmB monotherapy	C	III	Avoid AmB	
IA due to <i>A. niger</i> complex	To cure IA	Other than itraconazole and isavuconazole	B	III	Isavuconazole, posaconazole, and voriconazole MIC in general one dilution higher compared with <i>A. fumigatus</i> ; itraconazole MIC in general two steps higher; limited clinical data	
IA due to <i>A. nidulans</i>	To cure IA	Voriconazole	C	III	AmB MIC elevated, poor clinical responses in chronic granulomatous disease	

Abbreviations: AmB, amphotericin B; IA, invasive aspergillosis; MIC, minimum inhibitory concentration; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation.

Olgu devam

- 27.02.25
 - Punch biyopsi: İlaç erupsiyonu ile uyumlu
- 03.03.25
 - Kolistin 19. günde teikoplanin 9. günde stoplandı.
 - Meropenem (24.gün), vorikonazol (3.gün) devam edildi.
 - Ateş:38.1°C Sat: 94 (OH)
 - NEU:110 x10³/μl CRP: 96 mg/L
 - (01.03.25)Kan kültürü: üreme yok



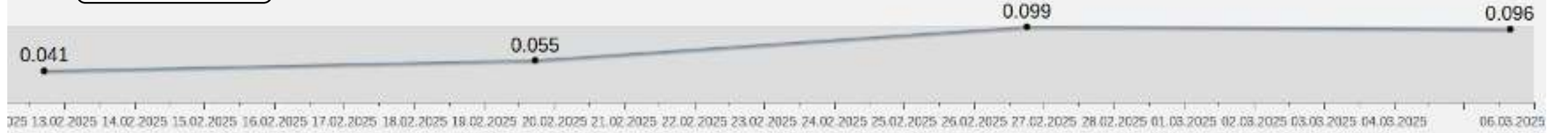
T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
TIBBİ PATOLOJİ TETKİK SONUÇ RAPORU
(Laboratuvar Ruhsat No: 628/1)



İşlem No : 6013596323

Rapor No : S-6791 / 2025

GM (Serum)



Tetkikler : 1 X Vücut sıvıları ve eksfoliyatif sitoloji

MAKROSKOPİ

10 ml hacminde pembe renkli sıvı 1MGG 1PAP
Ayrıca sitospin yöntemi ile 1MGG, 1boyasız yayma hazırlandı

MİKROSKOPİ

Yaymalarda minimal kanamalı yer yer mukus içeren zeminde yaklaşık %95 oranında alveolar makrofaj, %5 oranında nötrofil lökosit izlendi. Arada kontamine bronş epitel hücreleri, izole halde veya seyrek tabaka oluşturan matür skuamöz hücreler ile birkaç adet uzun hifa yapısında septasyonu seçilen seyrek olarak dallanma gösteren fungal organizma varlığı dikkati çekti.

HİSTOKİMYA / İMMÜNOHİSTOKİMYA

Boyasız sitospin yaymaya uygulanan GMS boyası ile nadir olarak uzun hifa yapısında septasyonu seçilen seyrek olarak dallanma gösteren hifa yapısında fungal organizma izlendi.

TANI

Malignite yönünden negatif, akciğer sağ üst ve sol üst lob, bronkoalveolar lavaj, yaymalar
Hifa yapısında septasyonu seçilen seyrek olarak dallanma gösteren fungal organizma varlığı

Table 2. Factors affecting the analytical performance (sensitivity and specificity) of the GM EIA.

Factor	Effect on sensitivity	Effect on specificity
<i>Assay</i>		
High cut-off	↓	↑
Low cut-off	↑	↓
Contamination		↓
<i>Organism</i>		
Increased tissue burden	↑	
Slow grower (e.g., <i>A. terreus</i>)	↓	
Penicillium spp.		↓
<i>Host</i>		
Cytotoxic chemotherapy		↓
Neutropenic patient	↑	
Mucositis		↓
Colonization with <i>Bifidobacterium bifidum</i>		↓
Antifungal therapy	↓	
Antibiotic therapy: Piperacillin/tazobactam		↓
Amoxicillin/clavulanate		↓
Chronic granulomatous disease	↓	
Anti-GM antibody formation	↓	
Renal failure		↓

EIA: Enzyme immunoassay; GM: Galactomannan.

Olgu devam

- 04.03.24
 - Meropenem (25.gün), vorikonazol (4.gün)
 - Ateş: 37.5°C Sat: 91(OH)
 - 1.kür Azasitidin + venetoclax başlandı.
- 05.03.24
 - Ateş: 37.4°C Sat: 93(OH)
- 10.03.24
 - Meropenem 31.gün stop, vorikonazol 10. gün
 - Ateşsiz 6. günde
 - NEU: 230 x10³/μl
 - Oral vorikonazol ve oral levofloksasin, asiklovir ile taburculuğu planlı.



Özetle

- ✓ Febril nütropeni çoğunlukla nedeni bilinmeyen ateştir.
- ✓ Semptom ve bulgular silik olup ateş tek bulgu olabilir.
- ✓ Erken dönemde toraks BT çekilmesi önemlidir.
- ✓ Görüntüleme bulguları özellikle risk grubu için ayrıca yorumlanmalıdır.
- ✓ Aldığı antifungal profilaksi gözden geçirilmeli.
- ✓ Antibiyoterapi genişletilmesi klinik, mikrobiyolojik, radyolojik ve epidemiyolojik verilerle desteklenmeli.
- ✓ Antifungal tedavi rehber eşliğinde uygun zamanda yönetilmeli.
 - ✓ Nadir etkenlerin de görülebileceği unutulmamalı.
 - ✓ Serum belirteçlerinin yalancı negatifliği dikkatli yorumlanmalı.
 - ✓ Kültüre yönelik tanısal testlerle desteklenmeli.

Teşekkür ederim