

Büyük Dil Modelleri ile Vaka Tartışması

Dr. Muhammed Cihan Işık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

21.06.2025 - AGUH Temel Eğitim Programı

Sunum Planı

- Vaka ile ilgili bilgiler
- ChatGPT 4o yorumları
- Deepseek yorumları
- Bizim klinik değerlendirmemiz
- Vaka bazında LLM değerlendirmesi
- Merkezimizde LLM kullanım tecrübesi

Hasta Başvuru

- 45y Erkek
- Komorbiditeleri: Akut Myeloid Lösemi (AML)
- 1 haftadır ateş, öksürük ve sarı renkli balgam şikayeti ile dış merkeze başvurmuş.
- Bisitopeni saptanması sebebi ile merkezimize yönlendirilmiş.
- 17.04.2025 hastanemiz acil servisine başvurdu.
- Nüks AML şüphesi, Nötropenik Ateş (NPA) sebebi ile 18.04.2025 tarihinde hastanemize yatırıldı.

AML Hikayesi

- **Nisan 2024:** AML tanısı
- **Nisan-Mayıs 2024:** İndüksiyon KT (3+7, idarubisin + ara-C)
- **Haziran 2024:** Re-indüksiyon KT – rezidüel hastalık (2+5, idarubisin + ara-C)
- **Ağustos 2024:** Kemik iliği: %3–4 blast
- **Ekim 2024:** Yüksek doz Ara-C (4. kür)
- Sonrasında takipsiz kalmış.

Özgeçmiş

Komorbiditeler: AML (2024)

Sigara Kullanımı: 60 paket x yıl

Alkol Kullanımı: Sosyal içici

Allerji: Yok

Soygeçmiş: Dede: Akciğer kanseri, Baba: KOAH, Anne KAH

Kullandığı İlaçlar

- Flukonazol 1x100mg tab.
- TMP-SMX 2 x 960 mg tab. (haftada 2 kez)
- Levofloksasin 750 mg tab.
- Valasiklovir 2 x 500 mg tab.

17.04 NPA sebebi ile danışılıyor

Danışılma Sebebi:

- 1 haftadır ateş
- Öksürük
- Sarı renkli balgam

Vital Bulgular (Acil Serviste):

- Tm: 39.2
- Nabız: 112/dk
- TA: 114/84 mmHg
- Solunum sayısı: 20/dk
- SpO₂: %92 (oda havasında)
- **Fizik Muayene:** Sistemik muayenelerde belirgin patoloji yok.

Laboratuvar Bulguları

Test	Sonuç
Hemoglobin	12.8 gr/dL
Lökosit	17.590 / μ L
Nötrofil	560 /μL
Monosit	14.160 /μL
Lenfosit	2.830 /μL
CRP	201.2 mg/L
Prokalsitonin	0.249 ng/mL
Kreatinin	0.87 mg/dL

Toraks BT:

- Sağ üst lob posterior segmentte sentrilobüler nodüler opasiteler
- Distal hava yolu enfeksiyonu ile uyumlu*

Periferik Yayma: Silme blast

ri, labo tedavi

1. Hastanın Geliş Şikayetleri:

45y Erkek

Komorbiditeleri: AML

1 haftadır ateş, öksürük ve sarı renkli balgam şikayeti ile dış merkeze başvurmuş.
Bisitopeni saptanması sebebi ile merkezimize yönlendirilmiş.
17.04.2025 hastanemiz acil servisine başvurdu.

2. Hastalıklarının Hikayesi:

Nisan 2024 tarihinde AML tanısı almış.

Nisan-Mayıs 2024 - indüksiyon KT (3+7 ida ara-c)

Haziran 2024 - rezidüel hastalık reindüksiyon KT (2+5 ida ara-c)

Ekim 2024 - 4.kür Yüksek doz Ara-C almış

08.2024 kemik iliği patolojisi: blast oranı 3-4%

İlk Ara-C alırken Akciğer toksisitesi gelişmiş, tekrarlamamış.

Sonrasında takipsiz kalmış.

3. Hastanın Özgeçmişi:

Komorbiditeler: AML (2024)

Sigara Kullanımı: 60 paket x yıl

Alkol Kullanımı: Sosyal içici

Allerji: Yok

Soygeçmiş: Dede: Akciğer kanseri, Baba: KOAH, Anne KAH

Kullandığı İlaçlar

Flukonazol 1×100mg tab.

TMP-SMX 2 × 960 mg tab.

Levofloksasin 750 mg tab.

Valasiklovir 2 × 500 mg tab.

4. Bizim Hastaneye Başvurusunda Enfeksiyon Hastalıkları İlk değerlendirmesi:

Hasta acil serviste

1 haftadır ateş, öksürük ve sarı renkli balgam

Vital bulgular:

Tmax:39.2

Nabız:112

TA:114/84

SS:20

SpO2:92 oda havasında

Muayene:

Sistem muayenelerinde patolojik bulgu yok.

LÖKOSİT - 17,59 ×10³/μL

LENFOSİT# - 2,83 ×10³/μL

MONOSİT# - 14,16 ×10³/μL

NÖTROFİL# - 0,56 ×10³/μL

Prokalsitonin - 0,249 ng/mL

C-Reaktif Protein (CRP) - 201,16 mg/L

Kreatinin (Kan) - 0,87 mg/dL

Toraks BT: Sağ üst lob posteriorda sentrilobüler nodüler opasiteler distal hava yolu enfeksiyonunu temsil edebilir.

Hikayesi, şikayetleri, vital bulguları, laboratuvar sonuçları ve tomografi sonucu ile bu hastada ön tanı ve tedavi planın ne olurdu?



🔍 Hastanın Mevcut Durumu (18.04.2025 itibarıyla)

- 45 yaşında erkek hasta
- Nüks AML nedeniyle immünsüpresif ve ileri düzeyde nötropeni
- 1 haftadır ateş, öksürük ve sarı balgam ile başvurmuş
- Toraks BT: Sağ üst lob posterior *sentrilobüler nodüler opasite* düşündürür
- CRP: 201 mg/L, Prokalsitonin: 0.249 ng/mL
- SpO₂: %92 oda havasında (hafif hipoksemi)

🧠 Klinik Değerlendirme ve Ön Tanılar

▲ 1. Febril nötropeni + alt solunum yolu semptomları

Bu üçlüde özellikle AML gibi hematolojik maligniteli, yüksek riskli nötropeni ile bu hastada ön tanın ne olurdu?

Bu üçlüde özellikle AML gibi hematolojik maligniteli, yüksek riskli nötropeni ile bu hastada ön tanılar şunlardır:

✅ Ön Tanılarım (Olasılık sırasına göre):

1. İnvazif Fungal Enfeksiyon (özellikle Aspergillozis)

- Güçlü nedenler:
 - Yüksek riskli nötropeni
 - Daha önce Ara-C'ye bağlı akciğer toksisitesi → zemin hazırlayıcı olabilir
 - Toraks BT'de sentrilobüler nodüler opasiteler: tipik olarak invazif pulmoner aspergilloz (IPA) için uyarıcı
 - PCT düşük-normal (fungal enfeksiyonlarda genellikle bu şekildedir)
 - Flukonazol profilaksisi mevcut → küf mantarlarına (Aspergillus) etkili değil

♦ Ek destekleyici bilgi arardım: Galaktomannan, β-D-glukan, BAL, kültür, PCR

2. Bakteriyel Pnömoni (özellikle dirençli gram-negatifler veya nozokomiyal patojenler)

- Sarı balgam ve yüksek CRP bu ihtimali destekler
- Ancak:
 - PCT sadece 0.249 ng/mL → ağır gram-negatif enfeksiyonlar için biraz düşük
 - Akciğer BT'de yaygın konsolidasyon değil; nodüler yapı daha çok fungal veya tüberküloz/atipik enfeksiyon düşündürür

♦ Bu nedenle ikincil sırada düşünürüm ama mutlaka ampirik tedaviye dahil edilmelidir.



3. Nokardiyozis (özellikle TMP-SMX profilaksisine rağmen gelişen)

- Nötropenik hastalarda, **nodüler opasiteler** ile seyredabilen ve bazen *P. jirovecii* ile karışabilen
- Ancak TMP-SMX profilaksisi altında olması bu olasılığı azaltır (ama tamamen dışlamaz)

4. *P. jirovecii* pnömonisi (PJP)

- Profilaksi altında ve balgamlı öksürük olması bu olasılığı zayıflatıyor
- Ancak oksijen desatürasyonu varsa ve başka açıklayıcı tanı yoksa ekarte edilmemelidir

5. Tüberküloz

- Soygeçmişte akciğer hastalıkları (dede: akciğer CA) var ama kendisi aktif risk grubunda değil
- Ancak nötropenik hastalarda TB daha **atipik** seyredebilir

Klinik Yönetim Planında Neleri Öne Alırdım?

1. Empirik geniş spektrumlu antibiyotik + antifungal tedavi başlardım

- Piperasilin-tazobaktam veya meropenem
- Antifungal: Vorikonazol / L-Amfoterisin B → (BT ve nötropeni nedeniyle yüksek öncelik)

2. Galaktomannan ve β -D-glukan hızlıca isterdim (kan ve BAL)

3. BAL yapılabilir durumda mı değerlendirilir

4. İlerleyen günlerde seyrine göre invazif prosedür (biyopsi gerekebilir)

Kısaca:

İlk ön tanımlar:

▲ İnvazif pulmoner aspergillozis (IPA)

İkincil ön tanımlar:

● Bakteriyel pnömoni (özellikle gram-negatif) + nötropenik ateş tablosu

Alternatif düşünceler: Nokardiyozis, PJP, TB (daha az olası)



Empirik geniş spektrumlu antibiyotik için Piperasilin-tazobaktam veya meropenemden hangisini seçerdin? Sebebi ile açıklar mısın?

Harika ve çok yerinde bir soru hocam.

Bu durumda empirik geniş spektrumlu antibiyotik seçiminde **Piperasilin-tazobaktam (Pip-Tazo)** ile **Meropenem** arasında karar verirken, hastanın **enfeksiyon riski profili, direnç paternleri, ön tanı olasılıkları ve önceki antibiyotik maruziyeti** gibi birçok faktör devreye girer.

Hastanın Özet Özellikleri:

- AML, nüks → ağır immünsüpresyon] ✓
- Ağır nötropeni ($0.56 \times 10^3/\mu\text{L}$)] ?
- Toraks BT'de nodüler infiltratlar → invazif fungal enfeksiyon öncelikli ama bakteriyel pnömoni de dışlanamaz ✓
- Yatış öncesi antibiyotik kullanımı belirtilmemiş !
- Kolonizasyon/önceki kültür bilgisi yok ✓
- Ciddi hemodinamik instabilite, sepsis bulgusu şu aşamada yok ✓



Karar: Bu Hastada İlk Tercihim → Piperasilin-Tazobaktam olurdu.

✓ **Neden?**

1. Stabil bir hasta → SpO₂ hafif düşük, ama şok, laktat yüksekliği yok.
2. ESBL riski şimdilik öngörülüyor (önceki kolonizasyon bilinmiyor, son zamanlarda yatan hastalık geçirmemiş)
3. İnvazif fungal enfeksiyon zaten düşünülüyor → antifungal eklenecek
4. Karbapenemleri ilk basamakta kullanmak direnç baskısını artırır → Meropenem'i rezerve etmek daha uygun.

📌 **Ancak şu durumda Meropenem'i seçerdim:**

- Eğer şiddetli sepsis, şok bulguları, laktat >2 mmol/L varsa
- Önceki kültürlerinde ESBL veya MDR Gram negatif kolonizasyon varsa
- Yakın dönemde geniş spektrumlu beta-laktam (ör. Pip-Tazo) maruziyeti varsa

✓ **Ek Uyarı:**

- Pip-Tazo + Antifungal (ör. Vorikonazol) kombinasyonu planlanacaksa dikkat: hepatotoksite riski göz önüne alınmalı, ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli.
- Gerekirse Gram pozitif kapsama (ör. vankomisin), kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi varsa eklenebilir.

Bu hastanın hikayesine bakıldığında levofloksasin profilaksisi aldığına sana belirtmiştim. Bu empirik antibiyoterapi tercihini değiştirir miydi?

Evet hocam, çok önemli bir ayrıntıya dikkat çektiniz. Levofloksasin profilaksisi almak, empirik antibiyotik seçiminde stratejimizi doğrudan etkiler — hem direnç riski hem de kolonizasyon baskısı açısından.

📌 **Levofloksasin profilaksisinin empirik antibiyoterapiye etkisi nedir?**

1. Dirençli Gram-negatif basillerin seçimini artırabilir

- Özellikle fluorokinolonlara dirençli Enterobacteriaceae veya *P. aeruginosa* gibi patojenlerin gelişme riski yüksektir.
- Hastane kaynaklı dirençli florayı baskılamaz; aksine bazı MDR mikroorganizmaların baskın hale gelmesine neden olabilir.

2. Levofloksasin profilaksisine rağmen febril nötropeni gelişmişse, bu zaten profilaksinin başarısız olduğunu ve muhtemelen dirençli bir organizmayla karşı karşıya olduğumuzu düşündürür.



 Bu bilgiyle yeniden değerlendirme:

✗ Piperasilin-tazobaktam bu durumda yeterli olur mu?

- Bazı rehberlerde hala ilk seçenek olarak önerilse de,
- Fluorokinolon profilaksisi sonrası gelişen febril nötropenide Pip-Tazo ile tedaviye yanıt düşük olabilir

Ek Klinik Not:

- Literatürde de bu durumla ilgili öneriler yer almakta:
 - "If fluoroquinolone prophylaxis was administered, and the patient develops febrile neutropenia, the empirical treatment should be escalated to a carbapenem rather than starting with piperacillin-tazobactam."
(IDSA, ECIL, ESMO önerileri paralel)

2. Geniş spektrum ihtiyacı artar → karbapenem avantajlı
3. ESBL ya da AmpC üretici Gram negatifler daha olası hale gelir
4. Hastada AML var, takipsiz kalmış, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon riski yüksek



Bu hastayı empirik antifungal tedavi endikasyonu açısından değerlendirebilir misin? Gerçekten endikasyonu var mı?

📌 Empirik Antifungal Tedavi Kararını Ne Zaman Alırız?

🔍 Kılavuzlar ne diyor?

✅ IDSA 2011 (CID) ve ESMO 2016 kriterlerine göre:

Empirik antifungal tedavi şu durumda endikedir:

1. Yüksek riskli nötropenik hasta

- Mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$
- 7 gün veya daha uzun süreceği öngörülen nötropeni

2. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen $\geq 4-7$ gün boyunca ateşin devam etmesi

3. Başka açıklayıcı odak veya patojen yoksa

Ancak "önceden başlanabilir" denilen bazı durumlar da vardır:

- Flukonazol profilaksisi altında gelişen febril nötropeni
- Toraks BT'de nodüler infiltrasyon, "halo sign" gibi invazif fungal enfeksiyon lehine bulgular
- Öksürük, hipoksemi gibi akciğer tutulum bulguları
- Yüksek CRP (>100) ve düşük PCT (<0.5) profili → Bakteriyel dışı enfeksiyon olasılığı artar

✅ **Karar: Bu hastada empirik antifungal tedaviye başlanması ENDİKEDİR.**

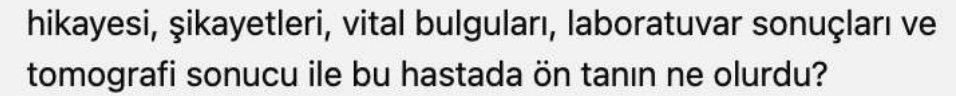
▲ Nedeniyle birlikte özet:

- Yüksek riskli nötropenik hasta
- Flukonazol profilaksisine rağmen akciğer bulguları gelişmiş
- Toraks BT'de **nodüler infiltrasyon** var → bu başlı başına invazif fungal enfeksiyon şüphesidir
- Bakteriyel enfeksiyon düşündüren **yüksek PCT yok**
- Klinik instabilite yok ama **hipoksemi** mevcut
- **Empirik antibiyotiğe dirençli fungal patojen düşünülmeli**

🎯 Ne ile başlanmalı?

- **Vorikonazol IV** → eğer hepatotoksisite riski veya ilaç etkileşimi kaygısı yoksa
- Alternatif: **Liposomal Amfoterisin B** → renal disfonksiyon riski yoksa tercih edilebilir

Bu aşamada ön tanı: **invazif pulmoner aspergillozis**, dolayısıyla **küf mantarlarına etkili tedavi şart.**

**Hasta Profili:**

- ### Acil Tanısal Yaklaşım

1. Mikrobiyolojik Tetkikler:

1. Mikrobiyolojik Tetkikler:
 - Balgam kültürü + Gram boyama (pürülan balgam).
 - Kan kültürü (x2 set, nötropenik hasta!).
 - İdrar Legionella ve Pneumokok antijeni.
 - Serolojik testler: *Mycoplasma IgM*, *Legionella IgM*.
 - Bronkoalveoler lavaj (BAL) düşün (özellikle fungal/viral etiyoloji için; hasta stabilse).
2. Görüntüleme:
3. Fungal Değerlendirme:



Tedavi Planı

Empirik Tedavi (Nötropenik Ateş + Pnömoni):

1. Geniş Spektrumlu Antibiyotik:

- Seftazidim 2g IV 8 saatte bir (Pseudomonas için)
- Piperasilin-tazobaktam 4.5g IV 6 saatte bir (ampisilin için)
- + Levofloksasin 750 mg IV/gün (atipik pnömoni için, tedavi dozuna çıkılabilir).

2. Fungal Tedavi Ekle:

- Vorikonazol 6 mg/kg IV yükleme, sonra 4 mg/kg IV 12 saatte bir (şüphesi yüksek!).
- Alternatif: Amfoterisin B lipozomal (3-5 mg/kg IV 12 saatte bir)

3. Destek Tedavi:

- Nötropeni için G-CSF düşünülebilir (ancak AML'de tartışmalı).
- Oksijen desteği (SpO2 %92, takip gerektirir).

Ek Öneriler:

- Kemik iliği durumu acil değerlendirilmeli (AML relapsı/nötropeni nedeni?).
- Proflaktik TMP-SMX ve flukonazole devam (ancak tedavi dozlarını ayarla).
- CMV PCR iste (valasiklovir profilaksisine rağmen).



Sonraki Adımlar:

- 48-72 saat içinde klinik yanıt değerlendir.
- Tetkik sonuçlarına göre tedavi daralt/genişlet.

Ne dersiniz? Belirli bir patojene yönelik şüphemiz var mı veya eklemek istediğiniz noktalar?



Bu hastanın hikayesine bakıldığında levofloksasin profilaksisi aldığını sana belirtmiştim. Bu



Kritik Soru:

"Levofloksasin profilaksisi"

Cevap:

Evet, profilaksi alması emg
gram-negatif basiller (FQ-
etkinliği sorgulanmalıdır.

Revize Edilmiş Empirik Tedavi Planı (Levofloksasin Profilaksisi Dikkate Alınarak)

1. Anti-Pseudomonal Beta-Laktam (Temel Tedavi):

• Piperasilin-Tazobaktam 4.5g IV 6 saatte bir

veya

• Meropenem 1g IV 8 saatte bir (özellikle önceki hastane yatışları/antibiyotik maruziyeti varsa).

**2. Florokinolon Yerine Ek Ajan (Levofloksasin Direnci Nedeniyle):

• Aminoglikozit Ekle:

- Amikasin 15-20 mg/kg IV günlük (Pseudomonas ve diğer GNB'ler için sinerjistik etki).
- Alternatif: Gentamisin (ancak AML'de nefrotoksisite riski).

• Veya:

- Sefepim 2g IV 8 saatte bir (beta-laktam + aminoglikozit yerine monoterapi olarak düşünülebilir).

**3. Atipik Pnömoni Kapsamı İçin:

• Florokinolon yerine Makrolid:

- Azitromisin 500 mg IV/gün (Legionella/Mycoplasma kapsamı için; levofloksasine dirençli suşlarda etkili).



Bu hastayı empirik antifungal tedavi endikasyonu açısından değerlendirebilir misin? Gerçekten endikasyonu var mı?

Kılavuzlar Ne Diyor?

• IDSA 2016 & ECIL 2021:



- Derin nötropeni ($<500/\text{mm}^3$) + ≥ 4 gün ateş → Empirik antifungal başla.
- Akciğer bulguları varsa (BT'de nodül/infiltrat), antifungal tedavi zorunludur.

Sonuç: Bu Hastada Endikasyon VAR!

Empirik vorikonazol başlamak için yeterli kriterler mevcut:

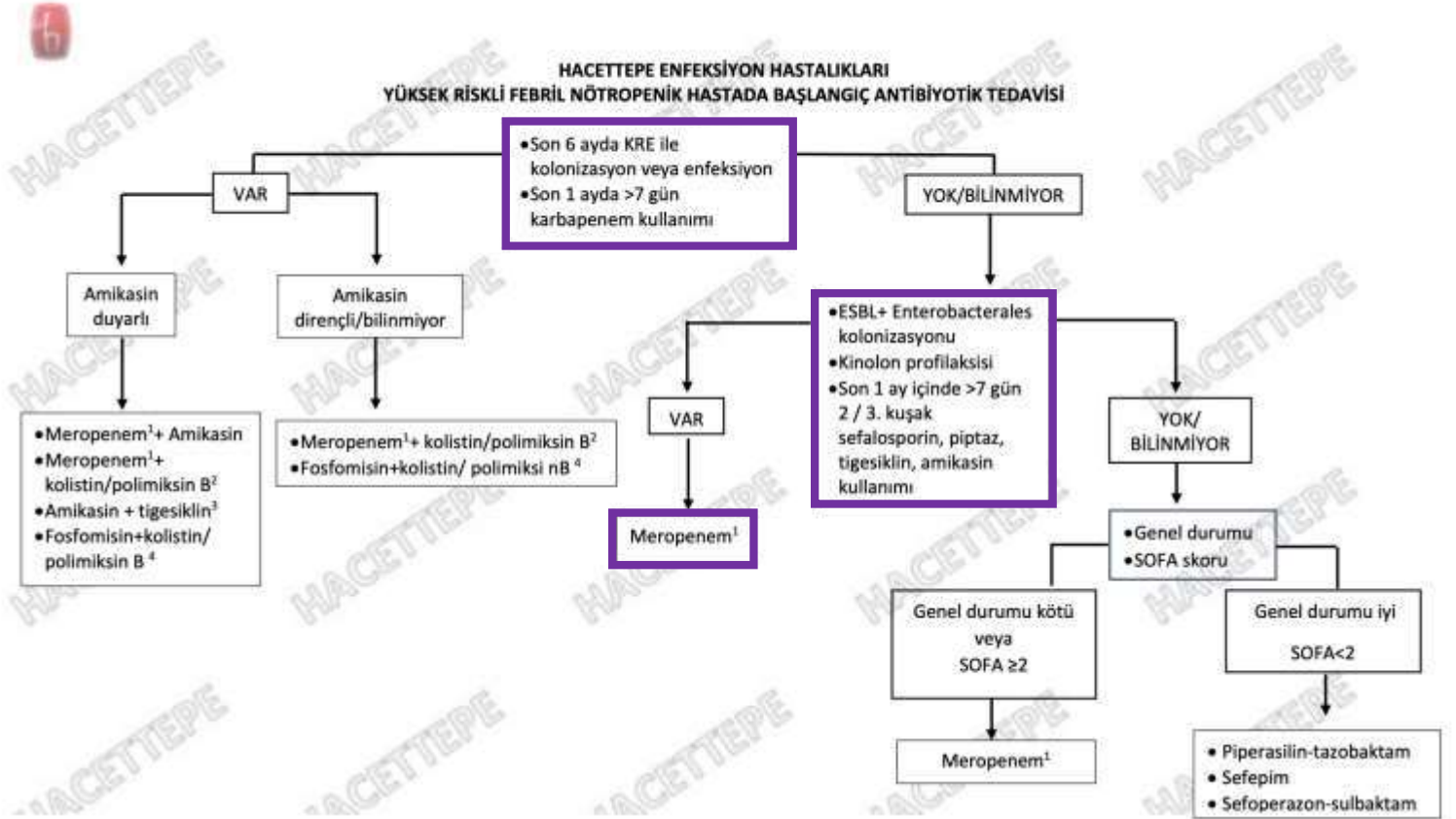
1. Derin nötropeni,
2. Profilaksiye rağmen dirençli ateş,
3. AML öyküsü + yüksek risk,
4. BT'de nodüler opasiteler (erken IPA ile uyumlu).

Alternatif yaklaşım:

- "Pre-emptif" strateji (Galaktomannan/BAL sonucunu bekle), ancak:
 - Hasta klinik olarak kötüleşirse gecikme riski doğar.
 - Mortalite avantajı nedeniyle empirik tedavi daha güvenli.

Biz ne yaptık?

- Nötropenik Ateş → meropenem 3x1gr
- Empirik Antifungal vermedik
 - Yeterli spektrumda antibakteriyal tedaviye rağmen uzamış ateş (>72 saat)
 - Fungal enfeksiyon açısından semptom/bulgu/sonuç



Tedavi yanıt

- Ateş tedavinin 1.gününde düştü
 - CRP ve PCT belirgin yanıt var
 - Öksürük balgam şikayetleri geçti
 - Kan kültürlerinde üreme yok
 - Balgam kültürü gönderilmemiş
-
- Pnömoni klinik yanıt → Meropenem 7 gün



Bu hastaya biz sadece meropenem tedavisi verdik, antifungal vermedik. 1.gün ateşi düştü. Tedavinin 3.gününde öksürük ve balgamı geriledi, CRP ve PCT değerleri normal aralığa geriledi. Bu sebeple hastayı tedaviye klinik ve laboratuvar olarak yanıtı düşünüp tedaviyi 7 güne tamamladık.

Klinik Seyir Özeti:

- **Başlangıç:** Ateş, öksürük, balgam, CRP 201, PCT 0.249, toraks BT'de nodüler infiltrasyon
- **Empirik tedavi:** Sadece Meropenem
- **1. gün:** Ateş geriledi
- **3. gün:** Öksürük ve balgam geriledi, CRP ve PCT normalleşti
- Antifungal başlanmadı

Bu klinik yanıt bize neyi gösterir?

1. Bakteriyel etiyolojiyi destekleyen hızlı yanıt

- Ateşin <72 saat içinde düşmesi, semptomların gerilemesi ve inflamatuvar belirteçlerin düzelmesi → antibakteriyel tedaviye dramatik yanıt
- Bu profil, invazif fungal enfeksiyonlar için tipik değildir, çünkü:
 - Genellikle daha geç düzelirler
 - Ateş antifungale kadar devam etme eğilimindedir
 - İnflamatuvar belirteçlerde yavaş düzelme olur

2. Fluorokinolon profilaksisine rağmen etkili olmuş tek ajan → Meropenem

- Bu da, etkenin büyük olasılıkla kinolonlara dirençli bir Gram-negatif bakteri olduğunu düşündürür
- Pip-Tazo verilseydi belki aynı yanıt alınmayabilirdi

Empirik antifungal verilmedi – Hata mıydı?

Hayır. Bu durumda verilmemesi retrospektif olarak doğru görünüyor.

Neden?

- Her ne kadar başlangıç BT bulguları fungal enfeksiyon şüphesi uyandırsa da:
 - Klinik olarak stabildi
 - Hipoksemi sınırlıydı
 - Erken dönemde dramatik yanıt alındı
 - 72 saatten önce ateş düştü

Kılavuzlar da, eğer 4–7 gün antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam ediyorsa, empirik antifungal başlanmasını öneriyor. Bu hastada buna gerek kalmadan düzelme oldu.



Sonuç ve Öğrenme Noktaları

Kararınızın haklılığı retrospektif olarak destekleniyor:

- Doğru antibiyotik (Meropenem) → fluorokinolon profilaksisini dikkate aldınız.
- Empirik antifungal vermeyerek aşırı tedaviden kaçındınız
→ Bu da antifungal direnç ve toksisite açısından önemli

Vakanın öğretici yönü:

Fungal enfeksiyondan şüphe uyandıran toraks BT bulguları, bakteriyel pnömoniden ayırt edici olmayabilir.
Klinik yanıt izleyerek tedavi stratejisini kişiselleştirmek mümkündür.



Klinik Seyir ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastanızın takibinde öne çıkan noktalar:

1. Sadece meropenem ile hızlı klinik yanıt (ateşin 1. günde düşmesi, öksürük/balgamın 3. günde gerilemesi).
2. Biyobelirteçlerin normalleşmesi (CRP/PCT ↓).
3. Antifungalsız 7 günlük tedavi ile iyileşme.

Bu Sonuçları Nasıl Yorumlamalıyız?

1. Antifungal Gerekli Değil miydi?

- Başlangıçta empirik antifungal endikasyon VARDI (derin nötropeni + ateş + AML + BT bulguları).
- Ancak:
 - Hızlı yanıt alınması, bakteriyel etioloji lehine (örn. *P. aeruginosa*, *Klebsiella* gibi florokinolon dirençli bir GNB).
 - Fungal enfeksiyon olasılığı düşük, çünkü:
 - İnvaziv fungal enfeksiyonlarda ateş ve bulgular genellikle 72 saatten önce düzelmez.
 - BT'de kavitasyon/halo sign olmaması ve galaktomannan negatifliği (test edilmediyse bile klinik seyir fungal olasılığı azaltıyor).

2. Neden Meropenem Tek Başına Yeterli Oldu?

- Levofloksasin profilaksisine rağmen dirençli bir gram-negatif bakteri (örn. *P. aeruginosa*) meropenem duyarlı olabilir.
- Atipik pnömoni (*Legionella*/*Mycoplasma*) olasılığı düşük (hızlı yanıt beta-laktamla uyumlu değil).

3. Eksik Kalan Noktalar (Retrospektif Olarak):

- Galaktomannan/BAL yapılmaması: Fungal enfeksiyon ekarte edilemedi, ancak klinik seyir **ex-post** desteklemiyor.
- Balgam kültürü sonucu: Etken tanımlanabilseydi, direnç paterni netleşirdi.

Doğru Mu Yaptık?



✓ Evet, ancak şanslı bir senaryo!

- Kriterlere göre başlangıçta antifungal eklenmeliydi, ancak hızlı yanıt ve iyileşme, tedavinin doğruluğunu destekliyor.
- Dikkat edilmesi gerekenler:
 - Yanıt alınmasaydı: 72. saatte mutlaka antifungal eklenmeliydi.
 - Nötropeni devam etseydi: Fungal risk nedeniyle tedavi uzatılabilirdi.

	ChatGPT 4o	DeepSeek
Empirik NPA tedavisi	Levofloksasin kullanım hikayesini gözardı etti	Levofloksasin kullanım hikayesini gözardı etti
Levofloksasin Hatırlatması Sonrası	Öneriyi güncelledi	Öneriyi güncelledi
Empirik Antifungal Endikasyonu	Kılavuz önerilerini yanlış yorumladı.	- Kılavuz önerilerini yanlış yorumladı. - Vorikonazol tedavisi başlattı ve sonrasında flukonazole devam edilmesini önerdi.
NPA tedavisine yanıt sonrası antifungal endikasyonu	Retrospektif olarak hak verdi	Haklı çıktınız AMA Yine de başlanması gerekiyordu!!

30.04.2025 NPA sebebi ile danışılıyor

- Şikayet/bulgu: Ateş
- Sistem sorgusu/fizik muayene: odak saptanmadı.
- Kemik iliği %80 blast → AML
- 22.04 – 30.04 tarihlerinde indüksiyon KT(etoposid-mitoksantron-araC)
- Odaksız NPA → Meropenem 3x2gr

SORU-2

- Hastanın bu süreçte flukonazol profilaksisi aldığı görüldü.
- Anti-fungal profilaksi kullanım endikasyonu var mıydı?



Soru: Bu hasta flukonazol profilaksisi için uygun muydu?

Cevap: Evet, ancak tercih edilen antifungal ajan flukonazol yerine başka bir seçenek olmalıydı.

Kılavuzlara Göre Profilaksi Endikasyonları

✅ IDSA 2011 – Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

Flukonazol profilaksisi, kısa süreli nötropeni (<7 gün) beklenen hastalarda, non-mold (küf) enfeksiyonlarına karşı koruma amacıyla kullanılabilir.

Bu hasta için yorum:

▲ Yüksek riskli nötropeni bekleniyor mu? → Evet

- Nüks AML
- Yoğun kemoterapi rejimi (etoposid–mitoksantron–Ara-C)
- %80 blast
- Daha önce de uzun nötropeni ve enfeksiyonlar geçirmiş

🔴 Bu nedenle:

- ❌ Flukonazol profilaksi için yetersiz kalır
 - ✅ Bu hastada profilaksi verilecekse küf mantarlarına da etkili bir ajan seçilmeliydi:
 - ✅ Posakonazol (oral süspansiyon/tablet)
- Alternatif: Vorikonazol, izavukonazol, inhale Amfoterisin B



Hastanın Antifungal Profilaksi Endikasyonu Değerlendirmesi

1. AML ve Kemoterapi Alan Hastalarda Profilaksi Endikasyonu

• IDSA 2016 & NCCN Kılavuzlarına Göre:

- Derin ve uzamış nötropeni beklenen (nötrofil <500/mm³, ≥7 gün) hematolojik malignite hastalarında antifungal profilaksi önerilir.
- Özellikle AML/MDS'de indüksiyon KT sonrası invaziv fungal enfeksiyon (IFI) riski %5-25.

2. Bu Hasta İçin Endikasyon Var mıydı?

- Evet, kesinlikle endikasyon vardı!
- Tanı: AML (yüksek riskli grup).
- Kemoterapi: Etoposid–Mitoksantron–AraC (derin nötropeni yapıcı rejim).
- Nötropeni süresi: Devam ediyor (önceki epizodda da nötropenikti).
- Flukonazol profilaksisi başlanmış (doğru, ancak eksik).

Flukonazol Profilaksisi Neden Yetersizdi?

1. Flukonazolun Etki Spektrumu:

- Sadece Candida spp.'ye karşı etkili (aspergilloz ve diğer küflere etkisiz).
- AML'li hastalarda en sık görülen IFI: İnvaziv aspergilloz (flukonazol ile korunmaz).

2. Bu Hasta İçin Doğru Profilaksi Seçeneği:

- Posakonazol (1. seçenek):
 - NCCN/IDSA'nın önerdiği birinci basamak profilaksi (aspergilloz ve Candida'ya karşı etkili).
 - Doz: 200 mg PO 3x/gün veya süspansiyon formu.
- Alternatifler:
 - Vorikonazol (ancak toksisite ve ilaç etkileşimi riski).
 - Mikafungin (Candida için, aspergillozda sınırlı etki).

02.05.2025

- Meropenem 3.gün
- Ateş: Meropenem sonrası yok
- Sol çenede yeni gelişen şişlik ve diş ağrısı

KBB Muayenesi: Sol mandibulada yaklaşık 2x2 cm, dokunmakla hassas, fluktuasyon vermeyen, üstünde hiperemi mevcut olmayan, ısı artışı göstermeyen lezyon görüldü.

Boyun-Nazofarenks BT: Sol 2. maksiller insiziv diş ve **2. mandibular molar diş** düzeyinde periapikal lüsenşi ile eşlik eden muhtemelen **odontojenik selülit** bulguları.

Teikoplanin eklendi.



05.05.2025

Meropenem(6) ve Teikoplanin(3) tedavisi altında yeni gelişen ateş

Enfeksiyon Hastalıkları:

- Lezyondan örnekleme-debritman
- Küf enfeksiyonları için Toraks BT
- Meropenem ve teikoplanin ilaç düzeyleri

Test	05.05.2025
Hemoglobin	8,2 gr/dL
Lökosit	60 / μ L
Nötrofil	0 / μ L
Trombosit	20.000/ μ L
Sedimentasyon	45 mm/saat (02.05 tarihinde 25)
CRP	286,6 mg/L (02.05 tarihinde 88)
Prokalsitonin	0,32 ng/mL (02.05 tarihinde 0.14)
Kreatinin	0.15 mg/dL
Total Bilirubin	4,80 mg/dL (02.05 tarihinde 1.06)
ALT, AST, ALP, GGT	Normal
Solunum Yolu Viral ve Bakteriyal Panel, COVID PCR	Negatif
Galaktomannan Antijen	Negatif (02.05)
CMV PCR, Serum	Negatif (02.05)

05.05.2025 Toraks BT:

Sağ üst lob posteriorunda sentrilobüler opasitelerde minimal gerileme, respirator bronşiolit ile uyumlu bulgular.

2. Ayırıcı Tanı: Ateşin Rekürrensinde Neler Düşünmeliyiz?

▲ I. Tedaviye dirençli bakteriyel enfeksiyon

- Özellikle anaeroblar veya kötü drene edilmiş absesler
- Teikoplanin MSS (maksiller/mandibular sepsis)

▲ II. İnvazif fungal enfeksiyon (küf)

- Galaktomannan negatifliği dışlamaz (özellikle aspergillus)
- Nötropenide PCT düşük kalabilir, CRP artabilir
- Yüksek bilirubin → hepatik invazif mantar

▲ III. HLH / Sitokin Fırtınası / AML pro

- Yüksek CRP + ferritin (istenmeli) + bilirubin
- Ancak klinikte akut enfeksiyon odaklı tablo

▲ IV. Gizli odak: Perianal bölge / GİS

- Özellikle fizik muayenede gözden kaçabile

4. Tedavi Yaklaşımı: Değiştirir miydim?

✓ Evet. Empirik antifungal tedaviye BAŞLARIM.

▲ Neden?

- 96 saat antibakteriyel + glikopeptid tedavisine rağmen yeniden ateş
- İnvazif fungal enfeksiyon açısından çok yüksek risk
- Galaktomannan negatifliği nötropenik hastada dışlatıcı değildir
- Yüksek CRP + bilirubin artışı: sistemik invaziv süreç lehine

👉 Tercihim:

- Eğer karaciğer fonksiyonu kontrol altında tutulabilecekse:
 - Vorikonazol IV (ilk tercih – Aspergillus için en etkili)
- Ancak bilirubin yüksekliği ve potansiyel hepatotoksisite varsa:
 - Liposomal Amfoterisin B (AmBisome) başlamak daha güvenli

Antibiyotikle ilgili değişiklik?

- Meropenem + teikoplanin hâlen mantıklı, ancak:
 - Eğer anaerob odaklı odontojenik enfeksiyon ön planda tutuluyorsa → metronidazol eklenebilir
 - Teikoplanin yerine Linezolid tercih edilebilir, ancak hematolojik toksisite riski nedeniyle dikkatli olunmalı
 - Gözden kaçmış GNB veya dirençli Enterokok düşünülüyorsa → daptomisin (kateter olmadığı için öncelik düşük)

3. İstenmesi Gereken Tetkikler

abdominal BT (veya torakoabdominal BT)
ik BT
okardit dışlanması)
şlanmalı – çene tutulumu bağlantılı olabilir)
lamak için)
pozitifliği gecikebilir)
n kapsayan tüpler)
ür + grampreparat



Ayırıcı Tanı ve Acil Yaklaşım

Hasta özeti:

- AML + derin nötropeni (nötrofil: 0)
- Mevcut tedavi: Meropenem + teikop
- Laboratuvar: CRP ↑↑ (286), bilirub

Ayırıcı Tanılar (Öncelik Sırasıyla)

1. İnvaziv Fungal Enfeksiyon (Özellikle

- Neden?
 - Mandibuler selülit + ateş → Rin
 - BT'de pulmoner infiltratların ger
 - Galaktomannan negatif → Muko

2. Nekrotizan Odontojenik Enfeksiyon

- Anaerop bakteriler (örn. *Fusobacter*

3. Dissemine Fungal Enfeksiyon (Hepat

- Bilirubin yüksekliği (4.8) → Fungal

4. Bakteriyemik Odak (Kültür Negatif S

- Kateter yok, ancak GIS mukoziti ve

5. AML İlişkili Ateş (Lösemik Ateş)

- %80 blast → Hastalık aktivitesi ateş

1. Antifungal Tedavi Genişletme:

• Mukormikoz Şüphesi → Lipozomal Amfoterisin B (5 mg/kg/gün) başla!

- Neden? Mandibuler tutulum + pulmoner bulgular → mukor yayılımı kuvvetle muhtemel.
- Alternatif: İsavukonazol (ancak mukorda ampB daha etkili).
- Aspergilloz İçin Vorikonazol Eklenebilir (ancak öncelik mukorda).

2. Antibiyotik Düzenleme:

- Meropenem + teikoplanin devam, ancak:
 - Metronidazol veya klindamisin ekle (anaerop kapsam için).
 - Dirençli gram-pozitifler için daptomisin düşün (VISA/MRSA riski).

3. Nötropeni Yönetimi:

- G-CSF (Filgrastim) → Nötrofil üretimini hızlandır.
- Kemoterapiye ara ver (enfeksiyon kontrolü sağlanana kadar).

4. Cerrahi Konsültasyon:

- Mandibuler debridman gerekebilir (nekrotik doku varsa).

Kritik Uyarılar

- Mukormikozda zaman kaybı ölümcüldür! İlk 24-48 saat içinde ampB başlanmalı.
- Teikoplanin yetersiz kalabilir (VISA/MRSA veya anaerop direnç).
- Galaktomannan negatifliği fungal enfeksiyonu ekarte ettirmez!

(GMS, PAS) + kültür (bakteriyel/ fungal).
umu ara).

ngal PCR dahil).

atif olabilir).

ler?).

k yalancı negatif olabilir).

09.05.2025

Meropenem (9) ve teikoplanin (7) tedavisi altında

Febril değerleri devam ediyor, **Dokudaki şişlik artıyor**

KBB Muayenesi: Bulgular artmakta → **Görüntüleme !**

Boyun BT: Selülit bulgularında ara dönemde **progresyon**, Sol ağız tabanından mandibuler kemik anterioruna uzanan hipodens lezyonun **apse şüphesi → MRG**

Nazofarenks MRG Sözel Sonuç: Mandibula korpusu düzeyinden cilt altına, **digastrik kas düzeyine kadar uzanan nekrotik alanlar** ve derin yumuşak doku enfeksiyonu bulguları. Ayırıcı tanıda **invaziv mantar enfeksiyonları** ve diğer invaziv patolojiler de yer almakta olup bu açıdan değerlendirme önerilir.

Test	09.05.2025	05.05.2025
Hemoglobin	7,3 gr/dL	8,2 gr/dL
Lökosit	140/ μ L	60 / μ L
Nötrofil	0 /μL	0 /μL
Trombosit	30.000/ μ L	20.000/ μ L
Sedimantasyon	48 mm/saat	45 mm/saat (02.05 tarihinde 25)
CRP	386,5 mg/L	286,6 mg/L (02.05 tarihinde 88)
Prokalsitonin	0,66 ng/mL	0,32 ng/mL (02.05 tarihinde 0.14)
Kreatinin	0,49 mg/dL	0.15 mg/dL
Total Bilirubin	2,70 mg/dL	4,80 mg/dL (02.05 tarihinde 1.06)
ALT, AST, ALP, GGT	Normal	Normal
Galaktomannan Antijen	Negatif (08.05)	Negatif (02.05)
CMV PCR	Negatif (08.05)	Negatif (02.05)
1 set kan kx ve 1 idrar kültürü	Negatif (05.05)	

Enfeksiyon Hastalıkları Önerileri: 09.05.2025

- 08.05'te Diş Hekimliği **diş çekimi** ve **örnekleme** yapmıştı
- 2 set kan kültürü alınması
- Galaktomannan Antijeni

karbapenem dirençli olabilecek **anaerob** ve **gram negatif** etkenler için:

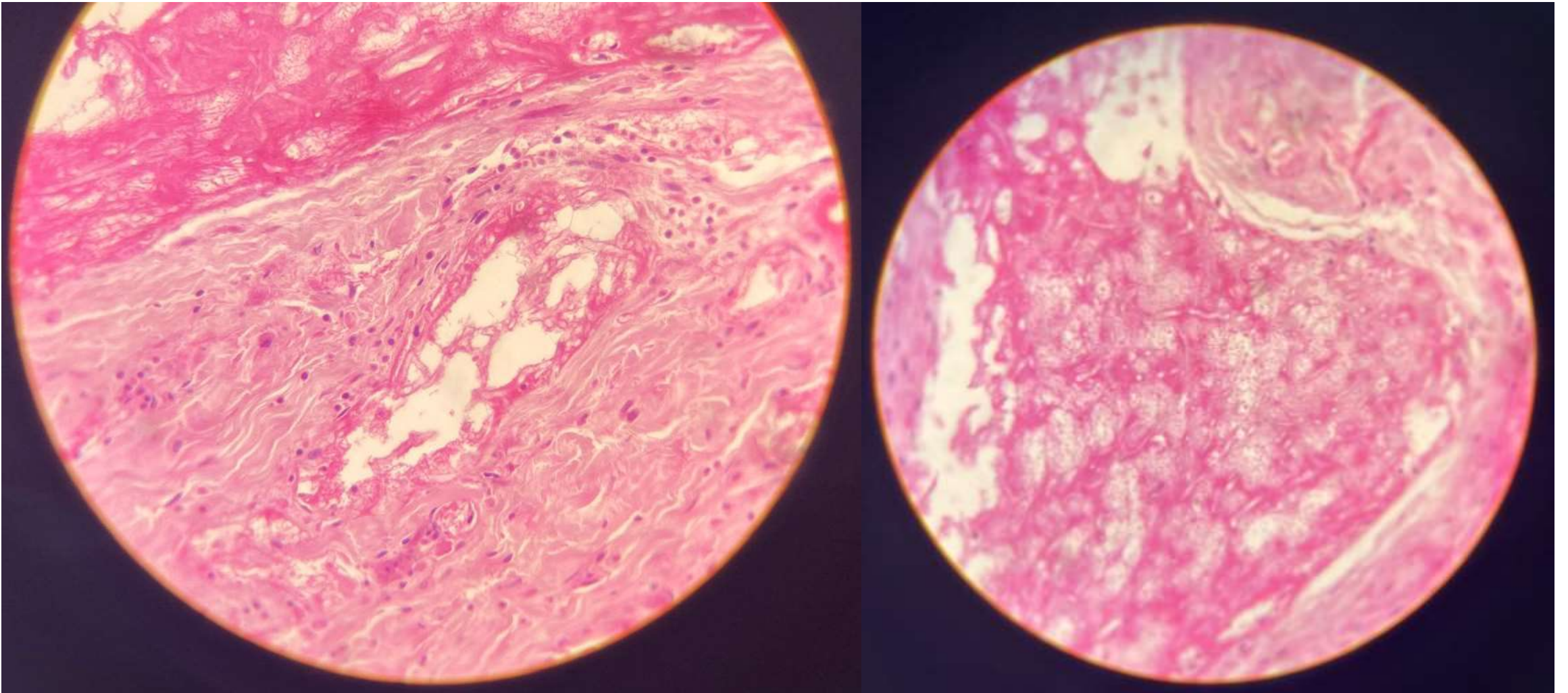
- pip-taz, amikasin, tigesiklin, metronidazol

Küf için:

- L-amfoterisin B 5 mg/kg

	ChatGPT 4o	DeepSeek
Anti-fungal profilaksi	Posakonazol	Posakonazol
Geniş Spektrum Altında Artan Bulgular ve Ateş	• Empirik Vorikonazol • Anaerob genişletme • Kontrol Görüntüleme	• Mukora yönelik Empirik tedavi • Anaerob genişleme • ACİL Debritman, cerrahi

12.05.2025



Patolog 08.05.2025 tarihinde gönderilen örneği 12.05.2025 tarihinde raporluyor. Gördüğü görüntüyü doğrulamak için de preparatları tarafımıza gönderiyor.

1. Bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak bu hastada ayırıcı tanıda ne düşünürdün? Hangi tetkikleri isterdin? Tedavi değişikliği yapar mıydın?

2. Patoloji preparatını nasıl yorumlarsın?

SORU- 4



Mevcut Klinik ve Görüntüleme Bulguları:

- Tedavi altında devam eden ateş + progresif çene lezyonu
- BT/MRG: Derin yumuşak doku nekrozu, mandibula korpusuna uzanım, nekrotik alanlar, progresif selülit
- PCT artışı (0.66), CRP > 380
- Multimikrobiyal kültür bulguları
- Histopatolojik inceleme şüpheli

Ayırıcı Tanıda Düşündüklerim:

I. Nekrotizan Odontojenik / Servikofasiyal Selülit (polimikrobiyal)

- Anaerob + aerob kombine florası tipiktir (örn: *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus*)
- Hızlı progresyon + nekroz → invaziv yumuşak doku enfeksiyonu

II. İnvaziv Fungal Enfeksiyon (özellikle MUKORMİKOZ)

- Klinik olarak:
 - Derin, destrüktif, hızla ilerleyen mandibular/çene nekrozu
 - Fluktuasyon yok, ısı artışı yok → klasik fungal invazyon paterni
 - Galaktomannan negatifliği Mukor türleri için anlamlı değil
- Radyolojik olarak:
 - Doku nekrozu + invazyon = tipik
- Laboratuvar:
 - CRP yüksek, PCT hafif artmış (fungal enf. dışlamaz)
- Mantar kültüründe negatiflik Mukor için beklenebilir (zor üretilir)

III. AML ile ilişkili invazif tümöral lezyon

- Ancak radyoloji + sistemik inflamasyon + kültürlerde üreme nedeniyle arka planda kalır

İstenmesi Gereken / Değerlendirilmesi Gereken Tetkikler:

1. Histopatoloji özel boyama (PAS, GMS):

- Küf mantarlarının tanısında altın standarttır
- Geniş açılı hif = *Mucoraceae*
- Dallanmış ince hif = *Aspergillus*

2. PCR-panel (doku veya serum):

- Geniş panfungal PCR veya *Mucor/Aspergillus* türleri için özgül

3. Doku derin kültürü (Sabouraud, Löwenstein), tekrar mantar kültürü

4. Yaygın BT takibi:

- Özellikle orbital, sinüs ve CNS yayılımı dışlanmalı

Tedavi Değerlendirmesi / Değişikliği:

Doğru Yapılanlar:

- Amfoterisin B 3 mg/kg başlanması (*Mucor* da kapsar)
- Geniş spektrumlu anaerob + G- kapsama: pip-taz, metronidazol, tigesiklin, amikasin → uygun polimikrobiyal tedavi

Eksik Kalmaması Gerekenler:

- Cerrahi debridman / drenaj önerilmesi (özellikle nekrotik doku varsa)
- Histopatolojide *Mucor* saptanırsa → RADİKAL cerrahi gerekebilir



1. Görsel (üstteki görüntü):

- Görselin ortasında dalgali, ince, silik eozinofilik yapılar görülüyor.
- Bu yapılar fibröz dokuya gömülmüş gibi, bazılarında iç içe kıvrımlar, dallanma izlenimi mevcut.
- Net septa veya klasik 45° dallanma gözlenmiyor, ama şüpheli lineer yapılar var.

Değerlendirme:

- Kuvvetli şüpheli yapılar var, ancak mantar hifası net ayırt edilemiyor. GMS veya PAS gibi özel fungal boyamalar olmadan tanı koymak mümkün değil. Ama bu görüntü, "fungal invazyon olasılığı için güçlü destekleyici bulgu" sayılabilir.

2. Görsel (alttaki görüntü):

- Bu alanda geniş doku nekrozu dikkat çekiyor.
- Fakat net, lineer, dallanan, septalı ya da septasız hifal yapılar seçilemiyor.
- Bazı boşluk benzeri kanallar, çeperi çevreleyen bazofilik çizgiler olabilir ancak tipik fungal morfoloji göstermiyor.

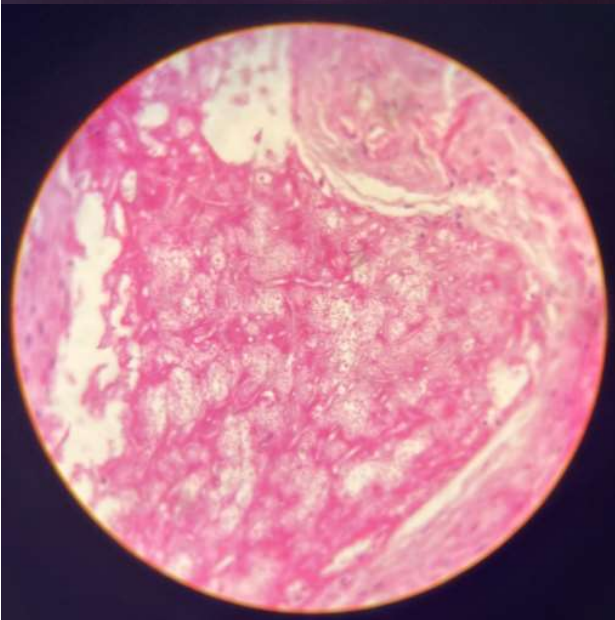
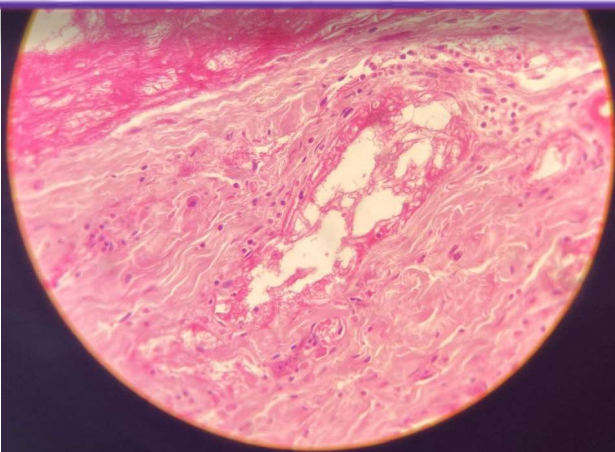
Değerlendirme:

- Bu görüntüde mantar hifası izlenmiyor. Ancak yaygın koagülatif nekroz, fungal invazyonu dolaylı olarak destekliyor.

Sonuç:

Görsel	Hif Seçilebilirliği	Açıklama
1. Görsel	Şüpheli yapılar var	Hif olabilir ama doğrulama için özel boyama gerekli
2. Görsel	Net hif seçilmiyor	Nekroz var, hif desteklenmiyor

Mantar hifası seçiliyor mu bu iki görselde?



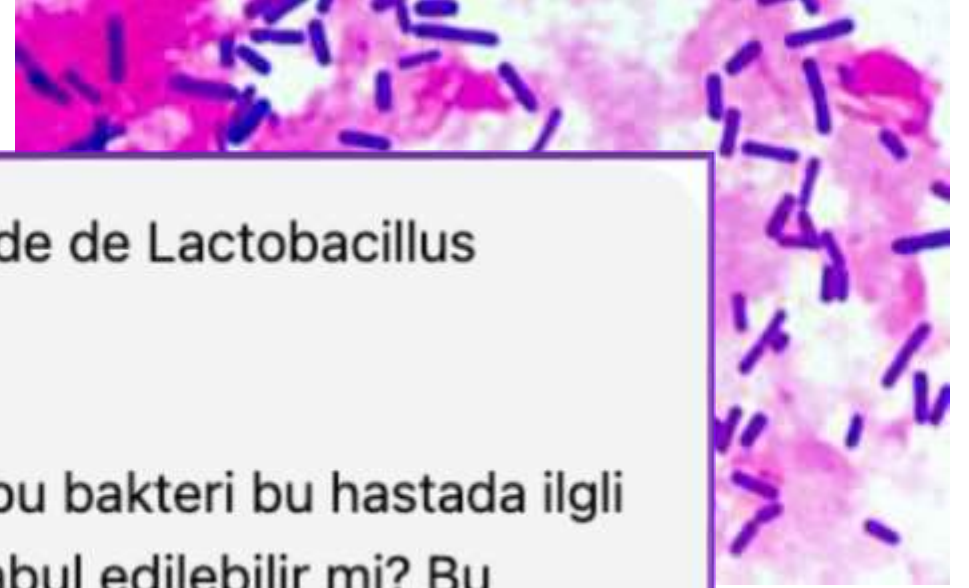
Enfeksiyon Hastalıkları Önerisi: 12.05.2025

Patoloji:

Anjioinvaziv mantar hifaları içeren aktif inflamasyon ve granülasyon dokusu. **Ayırıcı tanıda öncelikle mukor** yer almakla birlikte kesin tiplendirme için mikrobiyolojik çalışmaların yapılması önerilir.

- Amikasin yerine polimiksin b başlandı (dokuda gram negatif sinyal)
- Pip-taz, tigesiklin, metronidazol devam
- Amfoterisin B dozu 7.5mg/kg çıkıldı

14.05.2025



- MALDI-TOF sonucunda bu 2 doku kültüründe de Lactobacillus rhamnosus üremesi oldu.
- 1. Bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak bu bakteri bu hastada ilgili klinikten sorumlu olabilir mi, etken olarak kabul edilebilir mi? Bu durumda tedavi değişikliği yapar mıydın?

SORU - 5

ob kx:

- Frozen: Nekroz, inflamasyon, fungal enfeksiyonla uyumlu bulgular.

Lactobacillus rhamnosus

Test	14.05.2025	09.05.2025	05.05.2025
Hemoglobin	7,2 gr/dL	7,3 gr/dL	8,2 gr/dL
Lökosit	610 / μ L	140/ μ L	60 / μ L
Nötrofil	360 / μ L	0 / μ L	0 / μ L
Trombosit	30.000/ μ L	30.000/ μ L	20.000/ μ L
Sedimantasyon	51 mm/saat	48 mm/saat	45 mm/saat (önceki 25)
CRP	191,80 mg/L	386,5 mg/L	286,6 mg/L (önceki 88)
Prokalsitonin	0,981 ng/mL	0,66 ng/mL	0,32 ng/mL (önceki 0.14)
Kreatinin	0,66 mg/dL	0,49 mg/dL	0.15 mg/dL
Total Bilirubin	1,75 mg/dL	2,70 mg/dL	4,80 mg/dL (önceki 1.05)
ALT, AST, ALP, GGT	Normal	Normal	Normal
Galaktomannan Antijen	Negatif (12.05)	Negatif (08.05)	Negatif (02.05)
CMV PCR	Negatif (12.05)	Negatif (08.05)	Negatif (02.05)
1 aerob kan, 1 anaerob kan ve 1 idrar kültürü		Negatif (09.05)	Negatif (05.05)



1. Lactobacillus rhamnosus: Patojen mi Kontaminant mı?

✓ Olası Etken Olabilir mi?

- Lactobacillus türleri, normal gastrointestinal ve vajinal flora üyesidir.
- Genellikle kontaminant kabul edilir ama bazı durumlarda oportunistik patojen olabilir:
 - İmmünsüpre hastalar
 - Yoğun antibiyotik kullanımı
 - Mukozal bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlar
 - Cihaz ilişkili enfeksiyonlar (kateter, protez)

⚠ Bu hastada neden dikkat edilmesi gerekir:

- Yoğun antibiyotik tedavisi → selektif flora baskılanmış, Lactobacillus dirençli olabilir.
- Amfoterisin B varlığı → fungal flora da baskılanmış, bu da laktobasillerin rekabetçi üstünlüğünü artırabilir.
- Doku kültüründen 2 ayrı örnekte izole edilmesi → kontaminasyondan çok gerçek üreme lehine.
- Klinik tabloyla uyum varsa (lokal enfeksiyon bulguları, nekroz, drenaj, ateş vs.) → etken olarak kabul edilebilir.

2. Tedaviye Etkisi Olur mu?

🔍 Empirik tedavide Lactobacillus'a etkili olmayan ajanlar:

- Polimiksin B: Gram-negatiflere etkili, Lactobacillus'a etkisiz.
- Pip-taz: Genelde etkisiz.
- Metronidazol: Anaeroblara etkili, ama Lactobacillus genellikle dirençlidir.
- Amfoterisin B: Antifungal, etkisiz.
- Tigesiklin: Genelde Lactobacillus türlerine etkilidir.

✂ Tedavi değişikliği gerekli mi?

- Tigesiklin tek başına genellikle yeterlidir, ama:
 - Klinik tablo kötüye gidiyorsa,
 - Tigesikline dirençli izolat şüphesi varsa,
 - Lokal enfeksiyon drenajı yetersizse,
- Ampirik tedavide modifikasyon düşünülebilir.



Lactobacillus rhamnosus Üremesinin Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımı



1. Lactobacillus rhamnosus'un Patojenite Potansiyeli

- Normalde kommensal bir bakteri (bağırsak/vajinal flora), ancak immünsüpre hastalarda (özellikle nötropenik) fırsatçı enfeksiyon yapabilir.
- Enfeksiyonla ilişkili durumlar:
 - Bakteriyemi (kateter ilişkili veya GIS mukozitinden kaynaklı).
 - Apseler (karaciğer, akciğer, yumuşak doku).
 - Endokardit (bu hasta için düşük ihtimal).
- Bu hastada:
 - İki farklı doku kültüründe üreme → Kontaminasyon değil, gerçek enfeksiyon olası.
 - Mandibüler nekroz ve ateşle ilişkili olabilir (Lactobacillus, özellikle diş/diş eti enfeksiyonlarında nadiren izole edilir).

2. Tedavi Değişikliği Gerekli mi?

Mevcut Tedavi:

- Polimiksin B → Lactobacillus'a etkisiz (gram pozitiflere etkisiz).
- Tigesiklin → Etkili (Lactobacillus genellikle duyarlı).
- Pip-taz → Sınırlı etki (Lactobacilluslar genellikle penisiline dirençli).
- Metronidazol → Etkisiz (anaerop olmasına rağmen Lactobacilluslar dirençli).
- Amfoterisin B → Fungal tedavi (değiştirilmez).

Önerilen Düzenlemeler:

1. Polimiksin B'yi KES (gram-negatif için başlanmıştır, artık gerek yok).
2. Metronidazolü KES (Lactobacillus dirençli + anaerop etken şüphesi kalmadı).
3. Ampisilin veya Penisilin + Gentamisin Ekle:
 - Lactobacillus duyarlılık paternine göre (çoğu suş ampisiline duyarlı, ancak vankomisine dirençli).
 - Alternatif: Linezolid 600 mg IV 12 saatte bir (tüm Lactobacillus türlerine etkili).
4. Tigesiklin Devam (geniş spektrumlu yedek ajan olarak).

3. Ek Öneriler

- Kesin Duyarlılık Testi İste (MALDI-TOF ile tür tanımlandı, ancak antimikrobiyal direnç paterni bilinmiyor).
- Tekrar Kültür Al (cerrahi sonrası yeni doku örneğinde Lactobacillus varlığını doğrula).
- Fungal Tedaviyi Sürdür:
 - Amfoterisin B (5 mg/kg) + İsavukonazol (mukormikoz kesin tanısı nedeniyle).

Enfeksiyon Hastalıkları

- Postop YBU izleminde
- Polimiksin b ve tigesiklin kesildi.
- Piptaz, metronidazol ve amfoterisin B devam edildi.
- Tedaviye kaspofungin eklendi

Lactobacillus rhamnosus

- İnsan gastrointestinal sisteminde ve vajinal kanalda yaygın
- Anaerobik veya fakültatif anaerobik Gram-pozitif çomak
- Zor üreyen, duyarlılık standartı olmayan bir bakteri
- İmipenem, piperasilin-tazobaktam, klindamisin, eritromisin ve siprofloksasin MİK değerleri düşük
- Benzilpenisilinin MİK değerleri değişken
- Vankomisin ve metronidazol için disk difüzyonda inhibisyon yok
- Vankomisin MİK'i yüksek

21.05.2025

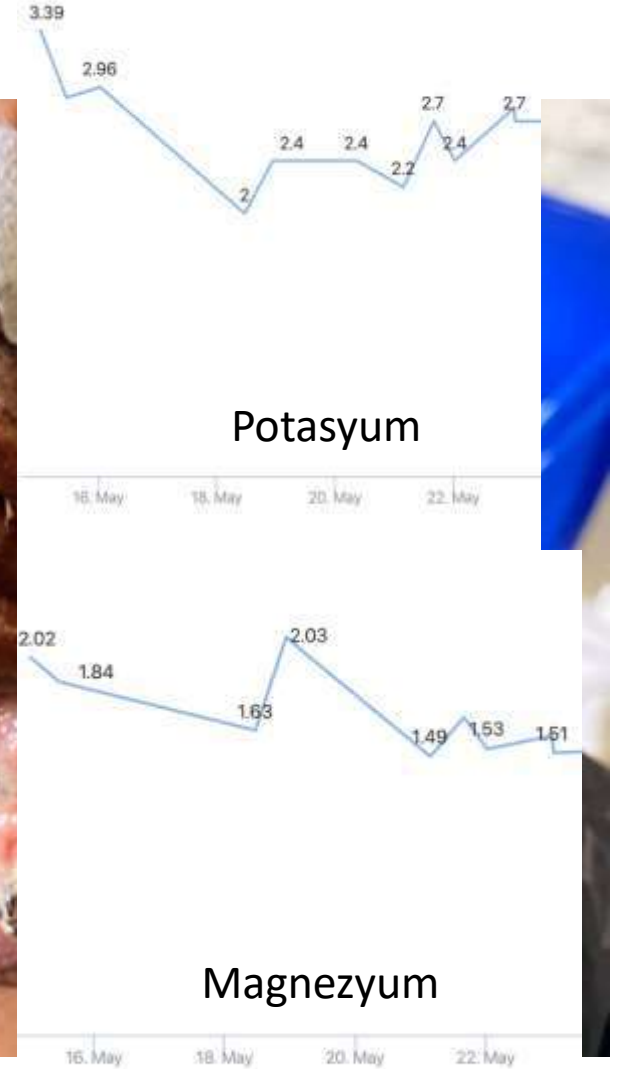
- 15.05 tarihinden sonra ateş tekrarlamadı

Cerrahi patoloji:

- Yapılan histokimyasal çalışmalarda GMS ve PAS ile çoğunlukla **dik açıyla dallanan mantar hifleri** izlenmiştir.
- Anjiyoinvazyon gösteren mantar hifaları, ülserasyon, aktif kronik inflamasyon, multinükleer dev hücreler, nekroz ve fibrotik değişiklikler gösteren cilt, ciltaltı yağ ve kas dokuları, sol mandibular bölge

Yeniden Danışılıyor 23.05.2025

- piptaz, metronidazol, L-AmpB tedavilerinin 13
- Kaspofungin tedavisinin 9.gününde
- Cerrahi alanda pürülan akıntı
- Ateş yok, vital bozukluğu yok
- Hipopotasemi, Hipomagnezemi var
- Asidoz yok
- Püy kx: Enterococcus faecium



Test	23.05.2025	14.05.2025	09.05.2025
Hemoglobin	10,2 gr/dL	7,2 gr/dL	7,3 gr/dL
Lökosit	3160 / μ L	610 / μ L	140/ μ L
Nötrofil	2250 / μ L	360 / μ L	0 / μ L
Trombosit	107.000/ μ L	30.000/ μ L	30.000/ μ L
Sedimentasyon	16 mm/saat	51 mm/saat	48 mm/saat
CRP	24,1 mg/L	191,80 mg/L	386,5 mg/L
Prokalsitonin	0,14 ng/mL	0,981 ng/mL	0,66 ng/mL
Kreatinin	0.87 mg/dL	0,66 mg/dL	0,49 mg/dL
Total Bilirubin	1,02 mg/dL	1,75 mg/dL	2,70 mg/dL
ALT, AST, ALP, GGT	Normal	Normal	Normal



1. Cerrahi sırasında alınan örneğin patoloji raporu sonrası tedavi değerlendirmesi:

Patoloji bulgusu:

- GMS ve PAS ile boyanan, çoğunlukla dik açıyla dallanan mantar hifleri,
- Anjiyoinvazyon, ülserasyon, dev hücreler, nekroz bulguları ile uyumlu.
- Mukormikoz lehine.

Mevcut antifungal tedavi:

- Lipozomal Amfoterisin B (5 mg/kg)
- Kaspofungin

Yorum:

- Patolojik bulgular mukormikoz lehine oldukça tipiktir: *geniş çaplı, dik açılı dallanma, anjiyoinvazyon, dev hücre reaksiyonu.*
- Mukorales spp. için birinci seçenek tedavi hâlâ lipozomal amfoterisin B'dir.
- Ekinokandinler (kaspofungin) mukorales'e etkili değildir.

Tedavi değişikliği:

Yapılması gereken:

- Kaspofungin kesilmeli.
- Lipozomal Amfoterisin B tedavisine devam edilmeli (en az 2-3 hafta klinik ve radyolojik yanıt görene kadar).
- Cerrahi debridman tamamlandıysa ve kontrol altına alındıysa, oral izavukonazol ya da posakonazol ile devam seçeneği uzun dönem idame için değerlendirilebilir (özellikle nötropeni düzeldikten sonra).

2. 23.05.2025 tarihindeki yeni gelişmelerin değerlendirmesi

Klinik gelişme:

- Cerrahi yerinde akıntı gelişmiş.
- Püy kültüründe Vankomisin duyarlı Enterococcus faecium üremesi.
- CRP düşmüş, PCT düşük → sistemik inflamasyon baskılanmış.
- Hipokalemi (K^+ 2,4) ve hipomagnezemi (Mg^{2+} 1,53) var.
- Vital bulgular stabil.

Yorum:

- Püyden üreyen E. faecium, cerrahi sahaya yerleşmiş fırsatçı bir enfeksiyon etkeni olabilir.
- Enterokoklar özellikle geniş spektrum antibiyotik tedavileri sonrası ortaya çıkabilir.
- Polimikrobiyal yara yeri enfeksiyonu söz konusu olabilir.
- Hipokalemi ve hipomagnezemi, özellikle amfoterisin B'nin bilinen yan etkisidir → düzeltme gerekir.

Öneriler:

Tedavi değişikliği:

- Kaspofungin kesilsin.
- Lipozomal Amfoterisin B devam.
- Piptaz + metronidazol: cerrahi alandaki anaerobik flora ve enterik kaynaklı flora için mantıklı → devam edilebilir.
- Enterococcus faecium için vankomisin eklenebilir:
 - Eğer püyde monomikrobiyal E. faecium varlığı netleşirse ve klinik bulgularla örtüşüyorsa,
 - Alternatif olarak linezolid de düşünülebilir (oral opsiyon da sağlar).
- Eğer akıntı lokalize ve sistemik bulgu yoksa, drenaj sağlandıysa ek antibiyotik gerekmez, izlem yeterli olabilir.

Elektrolit takibi ve replasmanı:

- Potasyum ve magnezyum düzeyleri kritik → günlük takip + IV replasman gerekli.
- Amfoterisin kaynaklı kayıplara dikkat → gerekirse AmB doz aralığı yeniden değerlendirilebilir.



1. Patoloji Raporuna Göre Tedavi Değişikliği ve Ek Öneriler

Patoloji Bulguları:

- Anjiyoinvaziv mantar hifleri (GMS/PAS pozitif) + dik açıyla dallanma → Mukormikoz kesin tanısı.
- Nekroz ve dev hücreli reaksiyon → Aktif enfeksiyon devam ediyor.

Mevcut Antifungal Tedavi:

- Lipozomal Amfoterisin B (5 mg/kg/gün) + Kaspofungin (9. gün).

Değişiklik Önerileri:

- Kaspofungini KES (Mukormikozda etkinliği yok; sadece aspergillozda kombinasyon rolü var).
- İsavukonazol (200 mg IV/gün) EKLE:
 - Neden? Mukormikozda AmB + isavukonazol kombinasyonu mortaliteyi azaltır (aktif anjiyoinvazyon devam ediyor).
- Amfoterisin B'yi 5 mg/kg/gün ile sürdür (toplam tedavi süresi en az 6 hafta).

Ek Öneri:

- Cerrahi alanın tekrar debridmanı (patolojide nekroz devam ediyor → rezidü enfeksiyon odağı olabilir).

2. 23.05.2025'teki Yeni Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı

Klinik ve Laboratuvar:

- Enterococcus faecium üremesi (vankomisin duyarlı) + cerrahi yerde akıntı → Cerrahi alan enfeksiyonu (CAI).
- Hipokalemi (2.4) ve hipomagnezemi (1.53): Amfoterisin B toksisitesil
- CRP 24, ateş yok, nötrofiller 2250/ μ L → Enfeksiyon kontrol altında.

Tedavi Düzenlemeleri:

1. Enterococcus faecium İçin:

- Pip-taz + metronidazolü KES (gram-negatif/anaerop kapsam artık gerekli değil).
- Ampisilin 2g IV 4 saatte bir başla (vankomisin yerine öncelikli seçenek; E. faecium genellikle duyarlı).
- Alternatif: Vankomisin (ancak ampisilin daha az toksik).

2. Elektrolit Düzeltme:

- Potasyum replasmanı (IV KCl, hedef >4 mEq/L).
- Magnezyum replasmanı (IV MgSO₄, hedef >2 mg/dL).
- Amfoterisin B'nin nefrotoksitesini izle (kreatinin normal ama elektrolit bozukluğu erken bulgu olabilir).

3. Cerrahi Alan Enfeksiyonu İçin:

- Akıntıdan yeni kültür al (polimikrobiyal enfeksiyon ekarte etmek için).
- Yara bakımı + lokal debridman (KBB/günlük pansuman).

23.05.2025

- Lipozomal Amfoterisin B, hipoK ve hipoMg bilinen yan etkiler
- Ancak tedavi kesilemez
- Tübülopati ve nefrotoksisite riski sebebi ile pip-taz kesilmesi, meropenem başlanması
- Metronidazol kesilmesi
- Enterekok için Teikoplanin başlanması
- **Nihayi Tedavi:** LampB+kaspofungin ve Meropenem+Teikoplanin

05.06.2025

- Meropenem vadi düzeyi: 0,4 mg/L (3x2gr uzatılmış infüzyon ile)
- Teikoplanin vadi düzeyi: 7,7 mg/L (1x12mg/kg dozu ile)

Bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak bu ilaç düzeylerini göz önünde bulundurarak herhangi bir öneri vermek ister misin?

SORU - 7



1. Meropenem Vadi Düzeyi: 0,4 mg/L

Doz: 3 x 2 g, uzatılmış infüzyon

Kreatinin: 0,59 mg/dL (normalin alt sınırı, olası hiperfiltrasyon)

Hedef vadi düzey:

- Kritik hastalarda hedef: **4–8 mg/L** (en az MIC'nin 4 katı düzeyde tutulması önerilir)
- MIC ≤ 1 mg/L olsa bile, vadi düzeyinin **>2 mg/L** olması beklenir.

Yorum:

- 0,4 mg/L, çok düşüktür.** Tedavi başarısızlığı veya suboptimal etkinlik riski vardır.
- Bu düzey, büyük olasılıkla:
 - Augmented renal clearance (ARC)** (özellikle hematolojik hastalarda, genç hastalarda, düşük kreatininli hastalarda sık),
 - Yüksek dağılım hacmi (mukormikoz gibi dokuda invaziv enfeksiyonlarda),
 - Yetersiz doz aralığı veya infüzyon süresi olabilir.

Öneriler:

- Doz artırımı ve infüzyon süresinin uzatılması düşünülmeli.**
 - Öneri: 3 x 2 g yerine 2 x 3 g veya 4 x 2 g olabilir.
 - Sürekli infüzyon (24 saatlik)** meropenem seçeneği düşünülmeli.
- Takip eden günlerde düzeyin tekrar değerlendirilmesi önerilir.
- Empirik olarak etkenin MIC değeri de öğrenilmeye çalışılmalı (özellikle *E. faecium* için anlamlı değil ama gram negatif eşlik eden varsa önemli).

2. Teikoplanin Vadi Düzeyi: 7,7 mg/L

Doz: 1 x 12 mg/kg

Hedef vadi düzey:

- Komplike enfeksiyonlar** (endovasküler, invaziv mantarla eşlik eden, immun baskılanmış hasta):
 - Hedef: **15–30 mg/L**
- Hafif enfeksiyonlar için: >10 mg/L kabul edilebilir.

Yorum:

- 7,7 mg/L değeri, yetersizdir.**
- Bu hasta **invaziv fungal enfeksiyon, nötropeni, cerrahi sonrası** gibi yüksek riskli bir tabloda; yeterli düzeyin **en az 15 mg/L** olması gerekir.
- Ayrıca dokulara penetrasyon zayıf olduğu için yükleme dozlarının etkili uygulanması kritik.

Öneriler:

- Yükleme yapılmadıysa (örneğin ilk 3 gün 2x12 mg/kg gibi), yükleme dozları yeniden planlanmalı.**
- 1x12 mg/kg idame dozu yetersiz → günde 2x12 mg/kg veya günlük 18 mg/kg gibi dozlarla tekrar düzenlenmeli.**
- Yeni doz sonrası düzey takibi yapılmalı.



İlaç Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Tedavi Optimizasyonu

1. Meropenem Düzeyi (0.4 mg/L - Vadi)

- Hedef:
 - Gram-negatifler için: Vadi >2 mg/L (özellikle *Pseudomonas* ve dirençli GNB'lerde).
 - MSSA/Streptokoklar için: Vadi >1 mg/L yeterli.
- Bu Hastada:
 - 0.4 mg/L çok düşük → Subterapötik.
 - Neden?
 - Uzatılmış infüzyon (3×2g) kullanılmasına rağmen düşük seviye.
 - Olası nedenler:
 - Yüksek hacim dağılımı (AML'li hastalarda doku penetrasyonu artabilir).
 - GFR yüksekliği (kreatinin 0.59 → hiperfiltrasyon olabilir).

Öneri:

- Meropenem dozunu artır:
 - 3×2g (1 saat infüzyon) → 3×2g (3 saat uzatılmış infüzyon) (hedef: vadi >2 mg/L).
 - Alternatif: Meropenem 2g IV 8 saatte bir + 3 saat infüzyon (daha yüksek vadi sağlar).

2. Teikoplanin Düzeyi (7.7 mg/L - Vadi)

- Hedef:
 - *Enterococcus faecium* için: Vadi 15-20 mg/L (vankomisinle eşdeğer hedef).
 - MRSA için: Vadi >20 mg/L gerekir.
- Bu Hastada:
 - 7.7 mg/L yetersiz → Enterococcus'u baskılamak için en az 15 mg/L gerekli.

Öneri:

- Teikoplanin dozajını artır:
 - Yükleme dozu ekle: 12 mg/kg IV 12 saatte bir x 3 doz (24-48 saat içinde hedef vadiye ulaşır).
 - İdame dozunu artır: 12 mg/kg/gün (vadi 15-20 mg/L hedefle).
 - Düzey takibi: 3-5 gün sonra tekrar ölç.

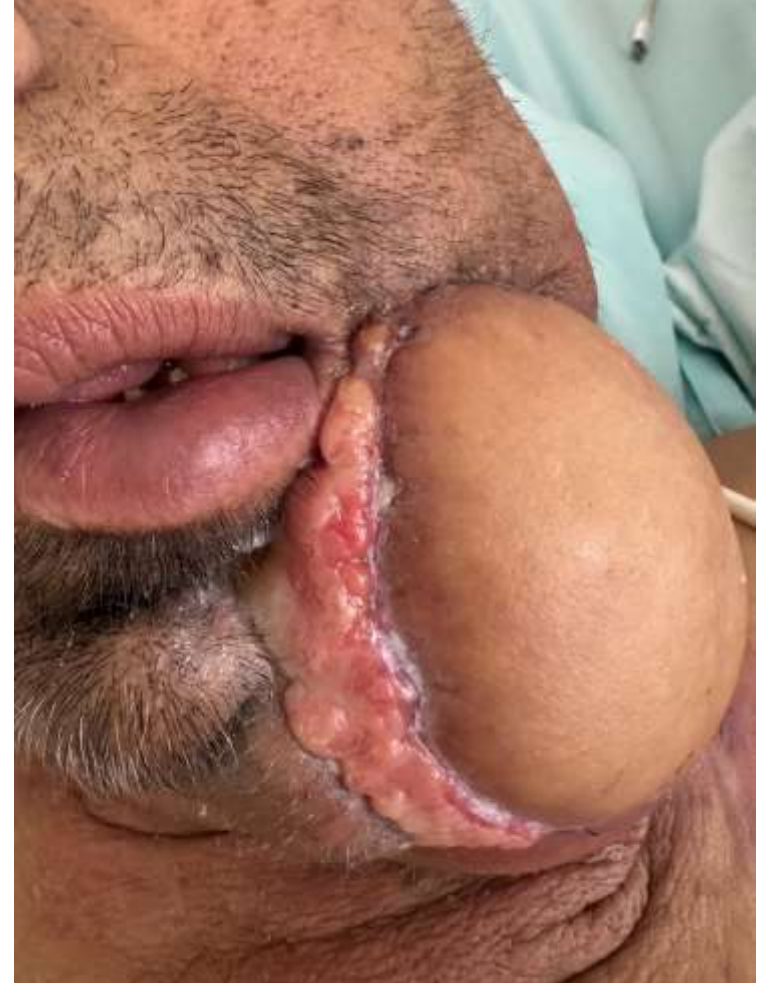
	ChatGPT 4o	DeepSeek
Patoloji Preperatı	- Görüntüyü yorumladı ancak hifaları seçemedi. - Mukor tedavisi başladı.	Görüntü yorumlamadı
Patojen / Kontaminasyon	Değerlendirdi	Değerlendirdi
Lactobacillus rhamnosus için antibiyotik önerisi	- Duyarlılık bilgisi tutarlı değil - De-eskalasyon yapılmasını önerdi.	- Duyarlılık bilgisi daha tutarlı. - De-eskalasyon önerisi verdi. (polimiksin ve metronidazol kesilmesi)
Elektrolit Bozukluğu	L-ampB ile ilişkilendirdi.	L-ampB ile ilişkilendirdi.
Enterococcus faecium	Vankomisin önerdi.	Ampisillin önerdi. (Genelde ampisillin duyarlıdır, dedi)
Meropenem düzeyi	- Hedef aralık - Olası sebepler - Doz artırma (4x2 ve sürekli inf)	- Hedef aralık - Olası sebepler - Doz önerisi benzer kaldı
Teikoplanin düzeyi	- Hedef aralık - Olası sebepler - Doz arttırma	- Hedef aralık - Olası sebepler - Doz arttırma

05.06.2025

- Meropenem dozu 6x1 gram
- Teikoplanin kesilip, vankomisin (1x30mg yükleme 2x15mg idame) tedavisine geçildi.

TAKİP

- Meropenem+glikopeptit tedavisi 3 haftaya tamamlandı.
- Nötropeniden çıkması ve kemik iliği remisyonda olması sebebi ile kaspofungin 4.haftada kesildi.
- Kontrol MRG ile takibi planlandı.



Merkezimizde LLM kullanım tecrübesi

- Tanı, Tedavi ve İzlem Algoritmaları
- Klinik Karar Destek Sistemleri; pnömoni, sepsis, NPA
- LLM modelleri ile Pnömoni Vaka Değerlendirmesi

The screenshot displays a complex clinical decision support system (CDSS) interface for pneumonia management. The interface is organized into several panels:

- Klinik (Clinical):** Contains sections for 'İmmünokompetans' (Immune Competence) and 'İmmünsupresyon' (Immunosuppression), each with a list of clinical criteria and checkboxes for selection.
- RADYOLOJİ (Radiology):** Includes a 'Konsültasyon' (Consultation) dropdown, a 'CURB Skoru : 1' (CURB Score: 1) section with checkboxes for various symptoms, and a 'HDK Risk Faktörleri (HDK: üç veya daha fazla sayıda antibiyotik sınıfından en az bir antibiyotikçe karşı direnç olmasa)' (HDK Risk Factors) section with checkboxes for specific risk factors.
- SONUÇLARI (Results):** Contains a 'SOP (Sağlık Sorunu Değerlendirme)' (SOP: Health Problem Evaluation) section with checkboxes for 'NEP (Nefes Yeterince Değil)' (NEP: Not Enough Breathing), 'NPP (Nefes Yeterince Değil)' (NPP: Not Enough Breathing), and 'TSP (Tıbbi Tedavi)' (TSP: Medical Treatment).
- Aspirasyon Öyküsü (Aspiration History):** A section with a 'YOK' (No) button.
- Mekanik Ventilasyon Gereklikliği (Mechanical Ventilation Necessity):** A section with a 'YOK' (No) button.
- Penisilin Alerji Öyküsü (Penicillin Allergy History):** A section with a 'YOK' (No) button.
- Karbapenem Dirençli Gram Negatif Üreme Riski (Carbapenem Resistant Gram Negative Growth Risk):** A section with a 'YOK' (No) button.

The interface is designed for healthcare professionals to input patient data and receive algorithmic recommendations for pneumonia management.

LLM modelleri ile Pnömoni Vaka Değerlendirmesi

- 40 pnömoni vakası (18 TKP, 11 HKP, 11 VIP, 10'u penisilin alerjisi olan)
- 4 farklı LLM, KKDS ve Uzman Görüşü ile antibiyotik kararı
- Yerel Kılavuza göre karşılaştırıldı
- Öneriler:
 - Potansiyel **Zararlı** Öneri
 - **Olması Gerekenden Dar** Spektrumlu Öneri
 - **Olması Gerekenden Geniş** Spektrumlu Öneri
 - Dar Spektrumlu ve Geniş Spektrumlu Öneriler
 - Kılavuzdan Farklı Olarak **Benzer Spektrumdaki** Ajanların Önerilmesi
 - Kılavuzla **Uyumlu** Tavsiye

	KKDS [n (%)]	ChatGPT-3.5 [n (%)]	ChatGPT-4 [n (%)]	ChatGPT-4o [n (%)]	DeepSeek [n (%)]	Uzman Görüşü [n (%)]
Potansiyel Zararlı Öneri	1 (2.5%)	13 (32.5%)	11 (27.5%)	3 (7.5%)	2 (5%)	0 (0%)
Dar Spektrumlu Öneri	1 (2.5%)	8 (20%)	11 (27.5%)	11 (27.5%)	5 (12.5%)	5 (12.5%)
Geniş Spektrumlu Öneri	1 (2.5%)	5 (12.5%)	0 (0%)	9 (22.5%)	12 (30%)	1 (2.5%)
Dar Spektrumlu ve Geniş Spektrumlu Öneriler	0 (0%)	2 (5%)	1 (2.5%)	4 (10%)	6 (15%)	0 (0%)
Kılavuzdan Farklı Olarak Benzer Spektrumdaki Ajanların Önerilmesi	0 (0%)	4 (10%)	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0)
Kılavuzla Uyumlu Tavsiye	37 (92.5%)	8 (20%)	16 (%40)	13 (32.5%)	14 (35%)	34 (85%)

Çalışkan ZC, ve ark. Hakem değerlendirmesinde

Konu ile ilgili kaynaklar

- Empirik bakteriyal NPA Tedavisi - *ECIL-10 Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs*
- Antifungal Profilaksi - *ECIL-10 Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)*
- Antifungal Tedavi - *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.*
- *NPA Yönetim ve Tedavisi:*
 - *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*
 - *Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*
 - *2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies*



Teşekkürler

