

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN FEBRİL  
NÖTROPENİK  
HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali GÜMÜŞ**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2020**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN FEBRİL**  
**NÖTROPENİK**  
**HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali GÜMÜŞ**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Nurettin ERBEN**

**ESKİŞEHİR**

**2020**  
**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ali GÜMÜŞ tarafından hazırlanmış ‘Hematolojik malignitesi olan febril nütropenik hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi adlı çalışma tez jürisi tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Juri Başkanı	Prof. Dr. Nurettin ERBEN ESOGÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Tarih: İmza
Üye	Prof. Dr. Gaye USLUER ESOGÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Yaşar İsmail AVCI Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun  
..... Tarih ve ...../..... Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Özkan ALATAŞ

Dekan

## **TEŞEKKÜRLER**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini şahsımla paylaşan, etik değerleri ve hoş görüşüyle bu uzun yoluma ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Nurettin ERBEN başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim. Bu dönemde birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve hemşirelere teşekkür ederim. Tez sürecimde bilgisayar kullanımında yardımcı olan değerli dostum Samet'e teşekkürlerimle. Her zaman yanımda olan eşim ve aileme sevgi ve destekleri için şükranlarımı iletiyorum. Ve son olarak tez sürecimde lösemi tanısı alan ve vefat eden dostum Mehmet Sağlam ışıklar içinde uyusun.

Dr. Ali GÜMÜŞ

## ÖZET

**Gümüş, A. Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2020.** Bu çalışmanın amacı hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastaların prognostik faktörlerini belirlemek ve mortalite nedenlerini araştırmaktır. Bu araştırma; Ocak 2016 ile Ağustos 2018 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yatmakta olan 18 yaş üzeri febril nötropenik hastalarda (retrospektif) yapıldı. Toplam 174 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada ileri yaş, tedavi başında akut böbrek yetmezliği, bilinç bulanıklığı, hipotansiyon, mukozit kötü prognostik faktörlerdi. Laboratuvar verilerinden CRP yüksekliği, PCT yüksekliği, galaktomannan pozitifliği ve ANS'nin 1 hafta sonrasında yükselmemesi kötü prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Özellikle ANS yükselmesi olmamasının mortaliteyi 245 kat arttırdığı, bakteriyel pnömoninin 6,7 kat arttırdığı görüldü. Klinik ya da mikrobiyolojik tanısı olan hastaların odak bulunamayan hastalara göre mortaliteyi 8,1 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı. İkinci ateşi olan hastaların mortalitesinin 3,3 kat arttırdığı görüldü. Bunlara rağmen altta yatan kronik hastalıkların ya da hematolojik malignitenin mortaliteyi arttırmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, mortalite

## ABSTRACT

**Gümüş, A. Evaluation of prognostic factors in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Specialty Thesis; 2020.** The aim of this study is to determine the prognostic factors of febrile neutropenic patients with hematological malignancies and to investigate the causes of mortality. This research; It was performed on febrile neutropenic patients (retrospectively) over the age of 18 who were hospitalized in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hematology Clinic between January 2016 and August 2018. In the study in which a total of 174 febrile neutropenia attacks were examined, advanced age, acute renal failure at the beginning of treatment, confusion, hypotension, and mucositis were poor prognostic factors. High CRP, high PCT, galactomannan positivity and ANS not increasing after 1 week duration were evaluated as poor prognostic factors from laboratory data. It was observed that especially the absence of ANS elevation increased mortality 245 times and bacterial pneumonia increased 6.7 times. It was concluded that patients with clinical or microbiological diagnosis increased mortality 8.1 times compared to patients with no focus. It was observed that the mortality of patients with second fever increased 3.3 times. Despite these, it was concluded that underlying chronic diseases or hematological malignancy did not increase mortality.

Key Words: Febrile neutropenia, hematologic malignancy, mortality

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hematolojik Maligniteler	3
2.1.1.Hematolojik Tanılar	4
2.2.Febril Nötropeni	9
2.2.1.Febril Nötropeni Tanımı	9
2.2.2.Enfeksiyon Kategorileri	10
2.2.3.Febril Nötropeni Hastalarında Enfeksiyon Etkenleri	11
2.2.4.Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme	13
2.2.5.Febril Nötropenide Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi	14
2.2.6.Febril Nötropenik Hastada Laboratuvar Yaklaşımı	16
2.2.7.Fungal Enfeksiyona Yönelik Laboratuvar İncelemeleri	17
2.2.8.Viral Enfeksiyona Yönelik Laboratuvar İncelemeleri	19
2.2.9.Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi	20
2.2.10.Febril Nötropenik Hastalarda Mantar Enfeksiyonları ve Antifungal Tedavi	23
2.2.11.Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi	24
2.2.12.Nötropenik Hastalarda Alınabilecek Çevresel Önlemler	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.Veri Toplama ve Kaydedilme Yöntemi	28
3.2.Mikrobiyolojik İnceleme	30
3.3.İstatistiksel Yöntem	30
4.BULGULAR	32
4.1.Yaş ve Cinsiyet	32
4.2.Hematolojik Malignite	32
4.3.Altta Yatan Kronik Hastalıklar	32
4.4.Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	34
4.5.Hastalardan İzole Edilen Mikrobiyolojik Etkenler	36
4.6.Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi	38
4.7.Febril Nötropeni Hastalarında Enfeksiyon Odakları	39
4.8.Febril Nötropeni Hastalarında Tedavi	40
4.9.Febril Nötropenik Hastalarda İkincil Atak	41
4.10.Febril Nötropenik Hastalarda G-CSF ve ANS İlişkisi	42
4.11.Febril Nötropenik Hastalarda MASCC ve SOFA Skorları	43
4.12.Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Grubu Arasındaki Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	43
4.13.Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite	45



Gelişmeyen Grubu Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	
4.14.Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Grupları Arasındaki Mikrobiyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	49
4.15.Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi ve Profilaksi Karşılaştırılması	52
4.15.Febril Nötropenik Hastalarda İkincil Ateş ve Mortalite ile İlişkisi	54
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	70

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloid Lösemi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
BAL	Bronko Alveoler Lavaj
BK	Beyaz Küre
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EMB	Eozin-Metilen Mavisi
G-CSF	Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör
GSBL	Genişletilmiş Spektrum Beta Laktamaz
HIV	Human İmmundeficiency Virüs
HL	Hodgkin Lenfoma
HSV	Herpes Simplex Virüs
HT	Hipertansiyon
IDSA	Infectious Diseases Society of America

IV	İntravenöz
İFE	İnvaziv Fungal Enfeksiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Myeloid Lösemi
KNS	Koagülaz-negatif Stafilokok
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPC	Klebsiella Pneumoniae Karbapenemazı
KRY	Kronik Böbrek Yetmezliği
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MRKNS	Metisilin Dirençli Koagülaz-negatif Stafilokok
MRSA	Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	Metisilin Duyarlı <i>S. aureus</i>
MM	Multipl Myelom
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
PCT	Prokalcitonin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
PV	Polisitemia Vera
SOFA	Sepsiste Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi
TMP-SMX	Trimetoprim-Sülfometaksazol
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VRE	Vankomisin Dirençli Enterokok
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>2.1.</b> Lösemi Lenfoma ve Myelomda Tahmini Yeni Vaka Oranları, 2019	4
<b>2.2.</b> Hematolojik Malignite Tanılarının Yıllara Göre Beş Yıllık Sağ Kalım Oranları	5
<b>2.3.</b> Hematolojik Malignitede Enfeksiyon Oranları	11
<b>4.1.</b> Monoterapi ve Kombine Tedavi Oranları	41

**TABLolar**

	Sayfa
<b>2.1.</b> Nötropenik Hastalarda Yaygın Görülen Patojen Bakteriler	13
<b>2.2.</b> Nötropenik Hastaların İlk Değerlendirmesinde Dikkat Edilecek Durumlar	14
<b>2.3.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Belirleyen Skorlama Sistemi (MASCC)	15
<b>2.4.</b> Ampirik Tedaviye Yanıtsızlık Nedenleri	21
<b>2.5.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Glikopeptid Tedavi Endikasyonları	22
<b>4.1.</b> Febril Nötropenik Hastaların Demografik Özellikleri	33
<b>4.2.</b> Febril Nötropenik Hastalarında Risk Faktörleri	34
<b>4.3.</b> Febril Nötropenik Hastaların İlk Gün Laboratuvar Değerleri	35
<b>4.4.</b> Febril Nötropenik Hastalarda İnvaziv İşlemler	35
<b>4.5.</b> Tedavi Başında Kan Kültüründe Üreyen Bakteriler	36
<b>4.6.</b> Febril Nötropenik Atakların İlk Kabulünde Alınan İdrar Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar	37
<b>4.7.</b> Balgam Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar	38
<b>4.8.</b> Febril Nötropenik Hastalara Uygulanan Profilaksiler	39
<b>4.9.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları	40
<b>4.10.</b> Ampirik Antibiyotik Tedavileri	41
<b>4.11.</b> Febril Nötropenik Hastalarda İkinci Atak Özellikleri	42
<b>4.12.</b> G-CSF Tedavisi ve ANS Yükselme Oranı	43
<b>4.13.</b> Febril Nötropenide Mortalite Gelişen Grup ile Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Demografik Özellikler	43
<b>4.14.</b> Febril Nötropenide Mortalite Gelişen Grup ile Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	45
<b>4.15.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Laboratuvar Özellikleri	46
<b>4.16.</b> Hematolojik Malignitelerin Mortalite İlişkisi	47
<b>4.17.</b> Mortalite Gelişen İle Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Enfeksiyon Odakları	47
<b>4.18.</b> Nedeni Açıklanamayan Ateş ve Klinik ya da Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyonu Olan Hastalarda Mortalite	49
<b>4.19.</b> Kan Kültüründe Üreyen Etkenlere Göre Mortalite Oranları	49
<b>4.20.</b> Kan Kültüründe Üreme Özellikleri ve Mortalite İlişkisi	50
<b>4.21.</b> İdrar Kültürü ile Mortalite İlişkisi	51
<b>4.22.</b> İdrar Kültüründe Üreyen Etkenler ile Mortalite İlişkisi	51
<b>4.23.</b> Balgam Kültürü ile Mortalite İlişkisi	52
<b>4.24.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Tedavi Seçenekleri ve Mortalite İlişkisi	52
<b>4.25.</b> Profilaksi Uygulanan Hastaların Mortalite ile İlişkisi	53
<b>4.26.</b> Metisilin Dirençli Antistafilokokal Tedavi Durumu	53
<b>4.27.</b> İkincil Febril Nötropeni Atağı ve Mortalite ile İlişkisi	54
<b>4.28.</b> G-CSF Tedavisi ve ANS Yükselmesi ile Mortalite İlişkisi	54
<b>4.29.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Skorlamalar ile Mortalite İlişkisi	55
<b>4.30.</b> Febril Nötropenik Hastalarda Risk Faktörlerinin Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Model 1 (Modeldeki bağımsız değişken sayısı=1)	56



## 1. GİRİŞ

Febril nötropeni ile seyreden hematolojik maligniteli hastalar, hem dünya da hem de ülkemizde önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır. Öyle ki bu konuda birçok çalışma yapılmış ve birçok rehber hazırlanmıştır. Son yıllarda sitotoksik ajanlardaki gelişmeler ile birlikte hematolojik maligniteli hastalarda tedavi başarısının artması, sağ kalım sürelerinin uzaması, beraberinde birçok riski getirmiştir. Bu risklerin en başlıcası ve önemlisi fırsatçı enfeksiyonlardır. Kemoterapi sonrasında nötropeniye giren hastalarda görülen ateş enfeksiyonunun ilk, hatta çoğu zaman tek belirtisi olabilir. Ancak yaşlı ve kortikosteroid tedavisi alan hastalarda bazen ateş görülmeyebilir, bu durumda hipotansiyon veya klinik bozulmalar da enfeksiyon açısından anlamlı olabilir. Bununla birlikte enfeksiyon dışı ateş nedenleri de göz ardı edilmemelidir. Bu nedenlerin başında tümör nekrozu, kanama ve pirojen etkili ilaçlar gelir. Nötropenik hastalarda inflamasyon belirtileri silik olabilir. Bu nedenle nötropenik hastalarda olası enfeksiyon odaklarından kültür alınması enfeksiyonun kanıtı ve tedaviyi yönlendirmesi açısından oldukça önemlidir. Nötropenin uzun sürmesi ve derin nötropeni varlığında enfeksiyon riski daha da artmaktadır. 3 haftadan daha uzun süren ve derin nötropenide olan hastaların hemen hepsinde bakteriyel enfeksiyon gelişmesi kaçınılmazdır [1].

Kemoterapi sonrasında özellikle gastrointestinal sistemde meydana gelen ağır mukozal hasar enfeksiyon odaklarından en önemlisidir. Genitoüriner sistem, deri ve yumuşak doku, solunum yolu diğer enfeksiyon odaklarıdır. Mukozal bariyeri ortadan kalkan nötropenik hastalarda bakteriyemiler ve invaziv fungal enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir, ancak bunların %10-25'i dökümanite edilebilmektedir [2]. Birçok hastada tanımlanan enfeksiyonların yaklaşık %80'i endojen flora bakterileri ile olmaktadır [3]. Ancak hastanede yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı takip eden haftalar içerisinde hastane florasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olmaktadır. Bu nedenle hastanede yatmakta iken gelişen enfeksiyonlarda dirençli mikroorganizma görülme olasılığı da artmaktadır.

Günümüze kadar gelen süreçte kaydedilen tüm gelişmelere rağmen hematolojik malignitesi olan hastalarda enfeksiyonlar en sık ölüm nedenidir [4]. Febril nötropenide mortalite oranları 1970'lerde %30 civarında iken, antibiyotik

tedavisindeki gelişmeler ve erken antimikrobiyal tedavi uygulamasıyla birlikte bu oran %2-10 'a kadar gerilemiştir [5]. Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) yaklaşık her 9 dakikada bir kişi hematolojik maligniteden hayatını kaybetmektedir [6]. Mortalite oranlarının bu denli yüksek olması bu hastalara pre-emptif yaklaşımın önemini göstermektedir. Uluslararası kılavuzlar nötropenik ateş ile başvuran hastalardan kan kültürü alınması ve antimikrobiyal tedaviye altmış dakika içerisinde başlanmasını önermektedir [7]. Ancak bazı araştırmacılar ise tedavinin otuz dakika içerisinde başlanması gerektiğini belirtmektedir [8]. Septik şok sırasında tedavi başlanması için her bir saatlik gecikmede sağ kalım %8 oranında azalmaktadır [9]. Nötropenik ateşi olan hastada komplikasyonları belirlemek çok önemlidir. Çünkü bu değerlendirme hastaneye yatışı, intravenöz tedavi gerekliliğini ya da oral tedavi ile izlenebilirliğini belirleyecektir.

Bu çalışma ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji servisinde yatmakta olan hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematolojik Maligniteler

Hematopoetik hücrelerin yapımı embriyogenez ile başlar, karaciğer, timus ve kemik iliğinde fetal hayat boyunca devam eder [10]. Doğumdan sonra ve tüm hayat boyunca bu görevi kemik iliği üstlenir. Kan hücrelerinin yapımı sürekli ve dinamik bir süreçtir. Kan hücrelerinin yapımı ve yıkımı arasında dengenin olması şarttır. Hücre dengesinin kontrolünde rol oynayan tüm genlerde (protoonkogen ve/veya tümör baskılayıcı) meydana gelebilecek mutasyonlar ve kromozomal translokasyonlar ile oluşan kimerik genler, hematopoetik öncü hücrelerin çoğalma ve farklılaşması arasındaki koordinasyonun bozulması ile kanser gelişimine yol açarlar.

Hematopoetik ve lenfoid dokuların maligniteleri arasında lenfomalar, lösemiler, miyeloprofiliferatif neoplazmlar, mast hücre neoplazmı, plazma hücre neoplazmları, histiyositik tümörler ve dendritik hücre neoplazmları bulunur [11].

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü hematopoetik ve lenfoid doku tümörlerini morfolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik özelliklerini kullanarak sınıflandırmıştır. Bunlar ;

-Myeloid neoplazm: Kemik iliği progenitör hücrelerinden dönüşen eritrosit ve granülosit (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller) kaynaklı tümörler.

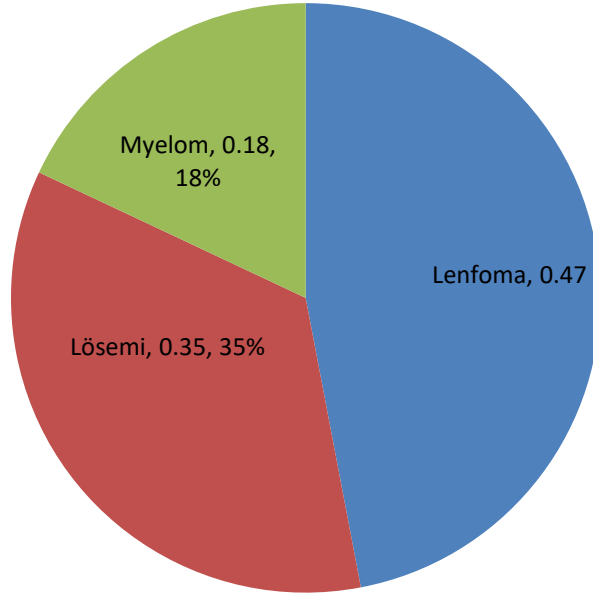
-Lenfoid neoplazm: B hücresi progenitörleri (kemik iliği türevi), T hücresi progenitörleri (timus türevi), olgun T lenfositleri (sitotoksik T hücreleri, yardımcı T hücreleri veya T düzenleyici hücreler) veya olgun B lenfositleri (B hücreleri veya plazma hücreleri) kaynaklı tümörler.

-Histiyositik/Dendritik neoplazm: Antijen sunan hücreler (dendritik hücreler), doku makrofajı (histiyositler) kaynaklı tümörler.

Amerika Birleşik Devleti'nde yaklaşık olarak her 3 dakikada 1 lösemi/lenfoma tanısı konuluyor ve tahminen 1.399.180 kişi lösemi, lenfoma veya myelom hastalığı ile yaşıyor. 2019 yılında ABD'de yeni kanser vakalarının %10'unu hematolojik maligniteler oluşturmuştur [6].



### Lösemi Lenfoma ve Myelomda Tahmini Yeni Vaka Oranları, 2019

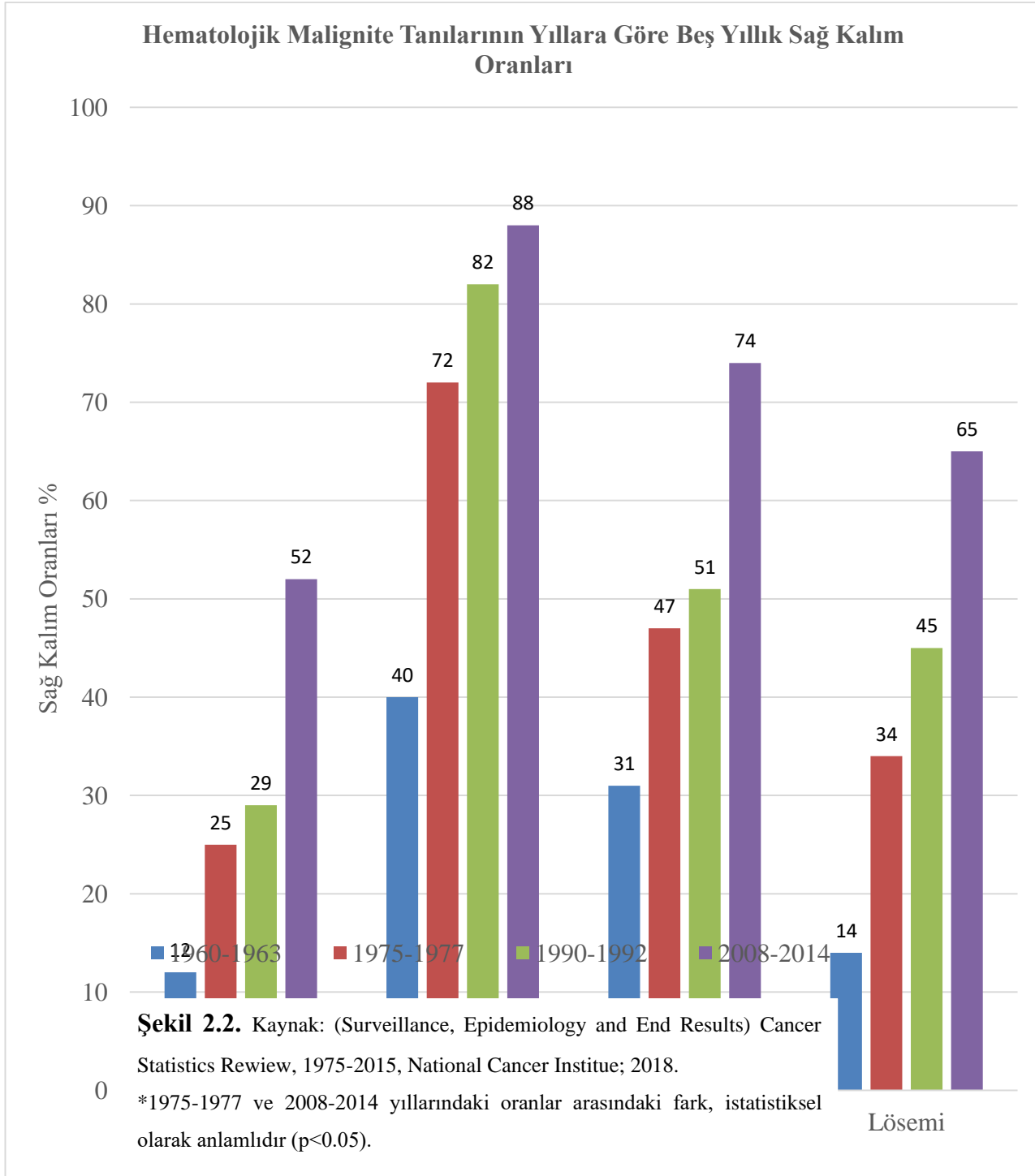


#### 2.1.1. Hematolojik Tanılar

##### Lösemi

Lösemiler, kemik iliğindeki hematopoetik öncül hücrelerin neoplastik değişimi sonrasında ortaya çıkan klonal hastalıklar grubudur. Klinik bulgular kemik iliğinin ve ekstrapredüller organların infiltrasyonuna bağlıdır. Blast infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan kemik iliği yetersizliği anemi, kanama ve enfeksiyonlara neden olabilir. ABD’de 2020 yılında lösemilerin 5 yıllık ortalama sağkalım oranları (20 yaş ve üzeri);

- Akut Miyeloid Lösemi (AML) için %25
- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) için %37
- Kronik Miyeloid Lösemi (KML) için %69
- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) için %85 olduğu gözlenmiştir [12] .



### Akut Lenfoblastik Lösemi

Lenfositler kemik iliğinde bu serinin genç hücreleri olan lenfoblastlardan oluşurlar. Akut lenfoblastik lösemide tek bir kök hücrenin DNA'sına aldığı genetik bir hasar sonucunda lenfoblastların aşırı ve kontrolsüz bir biçimde çoğalmaları söz

konusudur [13]. ALL daha çok çocukluk dönemi lösemilerini oluşturmakla birlikte, erişkin tip lösemilerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır [14]. Erişkin yaş grubu insidansı 1-2/100.000 arası değişmektedir. Erkek/kadın oranı 1.4/1'dir.

### **Akut Miyeloid Lösemi**

Akut miyeloid lösemi miyeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize heterojen hematolojik bir malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup insidansı 3,6/100.000'dir. Tanı anında medyan yaş 68 olup, yaşlı grupta insidans artar. Yeni tanı AML olgularının %70'i 55 yaş üstüdür. AML oluşumuna yol açacak risk faktörleri; iyonize radyasyon, benzen ve sitotoksik ajanlardır [15].

### **Akut Promiyelositik Lösemi**

Tüm AML'lerin %10'unu oluşturan bir alt gruptur. Patofizyolojik, klinik ve terapötik özellikleri diğer AML tiplerinden farklılık gösterir. Tüm AML'ler içerisinde en iyi prognoza sahiptir. Ancak katastrofik kanama olayları, farklılaşma sendromu veya enfeksiyöz komplikasyonlar erken ve yüksek mortalite ile sonuçlanabilir (%20-%30) [16].

### **Kronik Miyeloid Lösemi**

Miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerinin yaklaşık olarak %15'ini oluşturur [17]. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde daha sık (Erkek/kadın: 1,3/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar [18]. Philadelphia kromozomu olarak isimlendirilen 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki dengeli resiprokal translokasyon t(9;22) (q34;q11) ile oluşan, kök hücrelerinin malign hastalığıdır. Kemik iliğinde oluşan aşırı miyeloid hiperplazi ile birlikte kanda olgun ve genç miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı ve masif splenomegali ile karakterizedir.

### **Kronik Lenfositik Lösemi**

Erişkinlerde en sık gözlenen lösemi tipidir (%25). Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı yıllık olarak 4/100.000'dir. Tanı anında ortalama yaş 65 olmakla birlikte sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 70 yaş üstü nüfus grubunda 50/100.000'e ulaşmaktadır. Vakalarda 55 yaş altı hasta nadiren bulunmaktadır [16].

### **Hairy Cell Lösemi**

Hairy Cell Lösemi, Lösemik Endotelyoz olarak da isimlendirilen, kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. İsmi, lenfositlerin üzerinde bulunan sitoplazmik uzantının hücreden çıkan saç gibi görünmesi nedeniyle almıştır. Tüm lösemilerin %2'sini oluşturur [19]. Tanı konulduğu sırada ortalama yaş 50'dir. Erkek/kadın oranı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte 4,2/1'dir [20].

### **Lenfoma**

Lenfatik sistemden köken alan tümörlere verilen isimdir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Lenfomalar kabaca Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak isimlendirilir. ABD'de 2020 yılında yaklaşık olarak 85.720 yeni lenfoma vakası ve 20.910 ölüm beklenmektedir [12].

### **Hodgkin Lenfoma**

HL çoğunlukla genç erişkinlerde, genellikle servikal bölge olmak üzere lenf nodlarında tutulum ile kendini gösteren bir hastalıktır. İnflamatuvar zeminde dağılmış az sayıda mononükleer ya da multinükleer tümör hücreleri (Hodgkin ve Reed Stenberg hücreleri) ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterizedir.

En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda görülme oranı 2,3/100.000'dir. En sık Klasik Hodgkin lenfoma alt tipi görülmektedir [21].

HL etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır. Acquired Immunodeficiency Sendrom (AIDS)'lu hastalarda önemli oranda artmış HL riski ve ektranodal tutulumlu HL'lar daha sık gözlenmektedir [12].

### **Non-Hodgkin Lenfoma**

NHL genellikle lenf nodlarında veya mide, ince barsak, dalak, timus gibi iç organlarda bulunan lenfatik dokuda gelişir. Hodgkin dışı lenfomanın birçok türü vardır. NHL olan kişilerin çoğunda B hücreli NHL görülürken (yaklaşık %85), diğer NHL vakaları T hücreli veya natural killer hücreli lenfomalardır [22]. NHL için en iyi bilinen risk faktörleri, B lenfositlerin T hücre fonksiyonlarını baskılayan HIV/AIDS gibi hastalıklar, organ nakilleri ile B lenfosit çoğalması ve farklılaşmasını etkileyen Epstein-Barr virüsüdür [22].

### **Multipl Myelom**

Multipl Myelom (MM) plazma hücrelerinin malign tümörüdür. Hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur [23]. Plazma hücre birikimi daha çok medüller dokuda, az sıklıkla da ekstramedüller dokuda olabilir [24]. Tanı konulanlarda ortalama yaş 60 üzerindedir, 40 yaş altında ise nadiren görülmektedir. Hastalıkta erkek/kadın oranı 3/2'dir. MM hastalarının yaklaşık %70'inde kemik ağrıları görülür ve özellikle belin alt kısmındadır. Ateş genellikle bir enfeksiyon belirtisidir, pnömoni sık görülen bir enfeksiyon tablosu olup, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gram negatif bakteriler ya da kapsüllü bakterilere bağlı olarak gelişebilir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, hastalığın immunglobulinleri etkilemesinden dolayıdır.

### **Miyelodisplastik Sendrom**

Miyelodisplastik Sendrom (MDS) infektif hematopoezis ve displastik kan hücreleri ile karakterize klonal hematopoitik bir hastalıktır. MDS tanısında diğer sitopeni nedenlerinin dışlanması önemlidir. ABD'de 2011-2015 yılları arası toplam 70.056 vaka, yılda ortalama 14.011 yeni vaka saptanmıştır [12]. Hastalık primer olarak ortaya çıkabildiği gibi diğer maligniteler nedeniyle yapılan kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olarak da ortaya çıkabilir [14]. Hastaların %80'den fazlası 60 yaş ve üzeri olup, birçok çalışmada medyan yaş 65'tir. Erkeklerde görülme oranı kadınlarda görülme oranının neredeyse iki katıdır [25].

### **Polisitemia Vera**

Polisitemia Vera (PV) eritrositözün ön planda olduğu miyeloproliferatif bir neoplazidir. Eritrosit kitlesinde, beraberinde hemoglobin ve hematokritte artış ile kendisini gösterir. PV nadiren görülen bir hastalıktır. Yıllık sıklığı ortalama 0,5-2/100.000 olup ortalama tanı yaşı 60'tır. Ailevi komponenti olan veya 30 yaştan önce tanı konulan vakaların konjenital ve kalıtsal polisitemi sendromlarından ayırt edilmesi önemlidir [26]. Hastaların ölüm nedenleri genellikle tromboembolilerdir. Hepatik ven ve vena cava inferiordaki trombozlar sonucu gelişen Budd-Chiari sendromunun yaklaşık %10'unda neden PV'dır [27].

### **Esansiyel Trombositemi**

Esansiyel Trombositemi dolaşımda trombosit sayısında artmaya yol açan, megakaryositlerin devamlı proliferasyonu ile kendini gösteren miyeloproliferatif bir neoplazidir. Gerçek insidansı net olmamakla birlikte 1-2/100.000'dir.

### **Primer Miyelofibrozis**

Megakaryositik seride klonal neoplazi artışı, kemik iliğinde fibroz ve ekstramedüller hematopoez ile kendini gösteren miyeloproliferatif bir hastalıktır.

## **2.2. Febril Nötropeni**

Hematolojik maligniteli hastaların nötrofillerinin kantitatif olarak azalması nötropeni olarak isimlendirilirken, sayısal olarak yeterli düzeyde nötrofil olması bu hücrelerin fonksiyonlarının mutlaka iyi olduğunu göstermemektedir. Nötrofillerin kalitatif defektleri olması "fonksiyonel nötropeni" olarak da isimlendirilebilir.

### **2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı**

2010 Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği [Infectious Diseases Society of America (IDSA)] kılavuzuna göre absölu nötrofil sayısının (ANS)  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup> veya takip eden 48 saat boyunca  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup>'e azalması beklenen durum nötropeni olarak ifade edilir. Derin nötropeni; ANS'nin  $<100$  hücre/mm<sup>3</sup> olduğu nötropeniye tarif etmek için kullanılmaktadır.

Ateş ise ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün  $\geq 38.3$  °C (101°F) olması veya 1 saatlik dönem boyunca sürekli olarak  $\geq 38$  °C (100.4°F) düzeyinde seyreden bir vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Koltuk altından vücut sıcaklığı ölçümleri, gerçek vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabileceğinden önerilmemektedir. Aynı zamanda özellikle nötropeni sırasında, bağırsakta kolonize mikroorganizmaların mukozaya ve yumuşak dokulara invazyonunun olmaması için rektal muayene ve rektal vücut ısısı ölçümlerinden de kaçınılmalıdır.

Bu tanımlamanın amacı, nötropenik dönemde enfeksiyon belirtileri silik olan bu hasta grubuna yaklaşımı kolaylaştırmaktır. Ampirik tedavinin geç kalınmadan başlanması ve bu dönemde enfeksiyon belirtileri silik olan hastalardan olası enfeksiyon odaklarından mikrobiyolojik örnek toplanması esas hedef olmalıdır. Hatta bazı durumlarda febril olmayan ancak enfeksiyonu düşündürecek yeni belirti (genel durum bozukluğu, hipotansiyon, bilinç bulanıklığı gibi) veya semptomlar sergileyen nötropenik hastaların da ampirik tedavisine başlanması önerilmektedir.

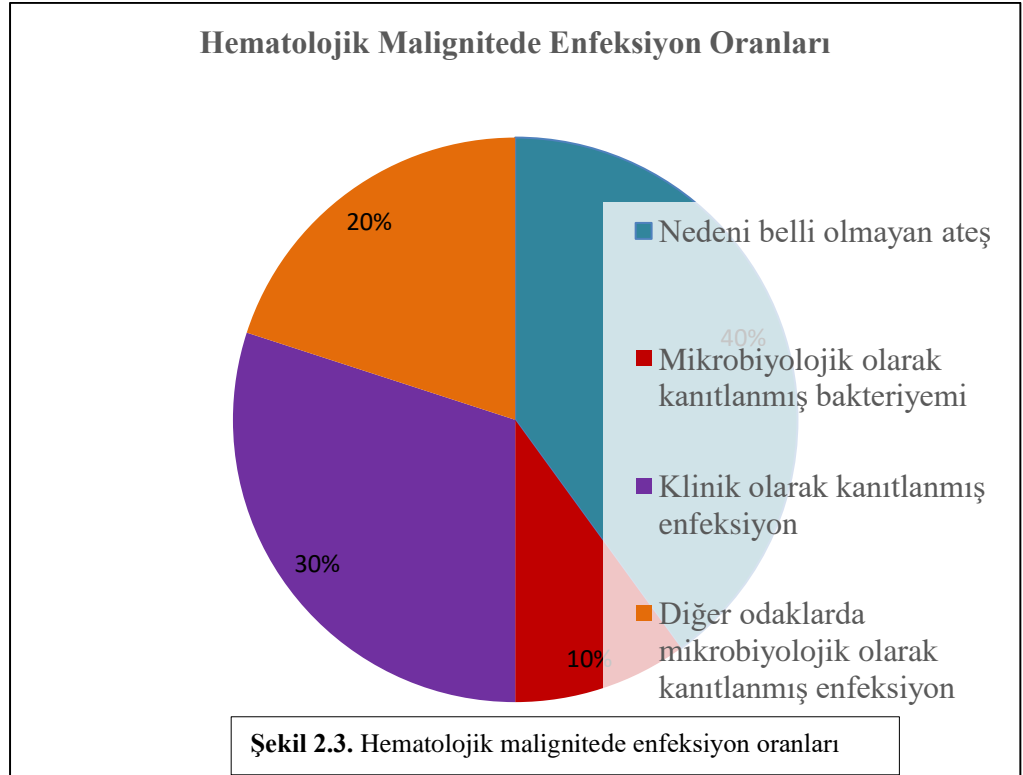
### 2.2.2. Enfeksiyon Kategorileri

Başlangıçta ve izlem sırasında gelişen enfeksiyon atakları IDSA rehberinde temelde 3 grupta incelenmiş olup oluşturulan tanımlar aşağıdaki gibidir.

**Nedeni Bilinmeyen/Açıklanamayan Ateş:** Kanıtlanabilmiş, ispatlanabilmiş klinik ya da laboratuvar olarak enfeksiyon bulgusu olmayan tek başına ateş ile gösteren klinik durum olarak ifade edilir. Ampirik antibiyotik tedavisine rağmen henüz kültürler ile mikrobiyolojik kanıt olmayan ve enfeksiyon odağı bulunamayan, ateş yanıtı alınamayan hastalar için kullanılır.

**Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon:** Kan kültürü pozitif ancak klinik olarak odak gösterilemeyen ya da kan kültürü üremesinden bağımsız olarak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilebildiği enfeksiyonlardır.

**Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon:** Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir kanıt gösterilememiş enfeksiyonlardır (örnek: pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu).



### 2.2.3. Febril Nötropeni Hastalarında Enfeksiyon Etkenleri

Genel olarak febril nötropenik hastaların %30'unda klinik olarak enfeksiyon saptanırken, %10-25'inde etken kan kültüründe saptanmakta, %20 civarında ise diğer odaklardan alınan kültürlerle saptanmaktadır. Hastaların yaklaşık %40'ında ateş nedeni belirlenememektedir [28]. Bakteriyemiler çoğunlukla uzamış ve/veya derin nötropenik dönemde görülmektedir.

Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan akımı izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son yıllarda önemli dalgalanmalar meydana gelmiştir. Febril nötropenide 1960'lı yıllarda Gram (-) bakteri enfeksiyon oranları daha baskın olarak gözlenirken, 1980'lerden sonra invaziv işlemlerin artması sonucu deri florası ile enfekte olma ihtimali artmış olup Gram (+) etkenler daha yaygın görülmeye başlanmıştır. Nötropenik hastaların ölümcül enfeksiyonlarının yarısından fazlasında etkenler bakteriyel kökenlidir. Bu ölümcül enfeksiyonlar çoğunlukla endojen flora bakterileri tarafından oluşturulmaktadır. Ancak son yıllarda fungal etkenlerin oranları giderek artmaktadır. Bu artış yoğun kemoterapi, kök hücre nakli, kortikosteroid kullanımı gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda ve



allojenik kök hücre nakli (AKHN) alıcılarında invaziv fungal etkenler sıklık sırasına göre *Aspergillus* ve *Candida* türleridir.

Günümüzde birçok merkezde, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) çoğunlukla en yaygın kan izolatlarını oluşturmaktadır. *Enterobacteriaceae* ailesi (*Enterobacter* türleri, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri) ve fermantasyon yapmayan Gram (-) çomaklar (örn., *Pseudomonas* spp. ve *Stenotrophomonas* türleri) ise KNS'nin ardından en sık rastlanılan etkenleri oluşturmaktadır [28].

Gram (+) mikroorganizma enfeksiyonları için risk faktörleri, yoğun kemoterapi ilişkili oral mukozit, kinolon profilaksisi ve santral kateter kullanımı gibi nedenlerden oluşmaktadır. Özellikle viridans streptokoklar, mukozit ve diş enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanede yatan hastalarda invaziv girişimlerin artması, yoğun bakım ünitesine yatışlar ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile birlikte metisilin dirençli *Stafilococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli Enterokok (VRE) gibi dirençli Gram (+) enfeksiyonlar daha sık görülmeye başlamıştır [28].

Febril nötropenik hastalarda çoklu ilaç dirençli Gram (-) mikroorganizmalarda son yıllarda artış gözlenmektedir. Esas olarak *Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşları arasında edinilen genişletilmiş spektrum beta-laktamaz (GSBL) genleri geniş bir  $\beta$ -laktam antibiyotik direnci aralığına sahiptir [29]. Ancak karbapenemaz üreten *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* türleri karbapenemlere dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır ve bu dirençli mikroorganizmaların görülmesi, antibiyogramların dikkatlice yorumlanmasını gerektirmektedir [30].

Mantarlar, nötropeni seyrinin erken dönemlerinde nadiren ilk ateş nedeni olarak tanımlanmaktadır. Daha çok uzamış ve derin nötropeni döneminde ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra beklenmektedir. *Candida* türleri genelde yüzeysel mukoza enfeksiyonları ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak kemoterapi sonrası indüklenen mukozit, kandidaların kan dolaşımına girmesine imkan verebilir. Bu dönemde kandidemiler ve hepatosplenik kandidiyazis görülebilir. *Aspergillus* gibi küflerin, tipik olarak 2 haftadan uzun süren nötropeni döneminde, sinüs ve akciğerlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyona neden olma olasılıkları çok yüksektir.

Nötropeni döneminde kan dolaşım enfeksiyonlarının çoğunluğuna neden olan patojen bakteriler tablo 2.1’de listelenmiştir [28].

**Tablo 2.1. Nötropenik Hastalarda Yaygın Görülen Patojen Bakteriler**

<b>Yaygın Gram (+) bakteriler</b>
<i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Viridans streptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Yaygın Gram (-) bakteriler</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebisella spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

#### 2.2.4 Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme

Febril nötropenik hastalarda inflamasyon bulguları silik olduğundan ortaya çıkan enfeksiyonlar son derece hızlı ve mortal seyredebilir. Bu nedenle febril nötropeni, enfeksiyon hastalıklarının acillerinden sayılmaktadır. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon odağı olarak %25 oranında orofarenks, %25 oranında solunum sistemi, %10 oranında deri yumuşak doku ve intravasküler kateterler, %10 oranında perianal bölge, %5’er oranda üriner sistem, burun ve sinüsler, gastrointestinal sistem olarak saptanmıştır [31].

Nötropenik hastaların ilk değerlendirmesinde anamnez ve fizik muayene tam ve süratle yapılmalıdır. Aşağıda tablo 2.2’de bu durumlar ele alınmıştır [31].

**Tablo 2.2. Nötropenik Hastaların İlk Değerlendirmesinde Dikkat Edilecek Durumlar**

. Altta yatan hastalık ve hastalığın durumu
. Uygulanan tedavi protokolü
. Önceki enfeksiyon hikayesi
. Nötrofil sayısı ve beklenen nötropeni süresi
. Klinik prezentasyon
. Ateş harici diğer bulgular
. Kullanılan profilaksi

Anamnezde ateş dışında ek yakınması olup olmadığı (yutma güçlüğü, perianal ağrı, lokalize ağrı, öksürük, ishal varlığı gibi) öğrenilmeye çalışılmalıdır. Anamnezde tüm şikayetler dikkatle değerlendirilmeli ve o bölgenin ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır. Olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalıdır.

### 2.2.5 Febril Nötropenide Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi

Nötropenik hastalar heterojen bir gruptur, bu nedenle febril nötropeni sırasında gelişebilecek komplikasyonlar çeşitli klinik sonuçları gösterebilir. Febril nötropenik hastaların prognozunu önceden tahmin edilmeye çalışılması mortaliteyi azaltmaya çalışmak açısından önemlidir. Bu nedenle yüksek ve düşük riskli grupların iyi şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Risk değerlendirme ampirik antibiyotik tedavisinin tipini (intravenöz ya da oral), tedavinin uygulanma şeklini (ayaktan ya da yatan hasta) ve antibiyotik tedavi süresini belirleyebilir [28].

Ateş ve nötropeni sırasında ciddi komplikasyon gelişimi açısından yüksek riskli hasta grubu;

- 7 günden fazla sürmesi beklenen derin nötropeni (ANS<100 hücre/mm<sup>3</sup>)
- Hemodinamik bozukluk
- Oral ya da gastrointestinal ciddi mukozit
- Karın ağrısı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar
- Yeni başlayan mental durum değişiklikleri
- Özellikle kateter tüneli enfeksiyon olmak üzere, intravasküler kateter enfeksiyonu

- Yeni pulmoner infiltrasyon, hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar olarak sıralanmaktadır [28].

Düşük risk grubunu ayırt etmek için Klustersky ve arkadaşlarınca önerilen Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk skorlaması kullanılmaktadır. Tablo 2.3'te görülen bu skorlama sistemi IDSA rehberinde de yer almıştır [32]. Maksimum skor 26 olup,  $\geq 21$  ve üzeri olan hastalar düşük risk grubuna girmektedir. MASCC skoru, nötropenin 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olmak koşulu ile nötropenin derinliği ve süresinden bağımsız bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminin geçerliliği değerlendirildiğinde pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri ise %36 olarak bulunmuştur. Düşük riskteki hastaları göstermedeki başarısı, yüksek riskli hastaları belirlemede gösterilememiştir. Düşük risk gruplu hastalar oral ve/veya ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi için aday olabilirler [32].

**Tablo 2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Belirleyen Skorlama Sistemi (MASCC)**

Özellikler	Puan
Febril nötropeni semptomlarının yaygınlığı	
-Asemptomatik	5
-Hafif semptom	5
-Orta derece semptom	3
-Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı<90mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümör varlığı veya hematolojik malignitesi olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş<60	2

### 2.2.6 Febril Nötropenik Hastada Laboratuvar Yaklaşımı

Febril nötropenik hastalarda mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon oranları %40'ları geçmemektedir [31]. Antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortalitede belirgin artışa neden olmaktadır. Bundan dolayı febril nötropeni gelişen hastalar öykü ve fizik muayene yönünden hızlı bir şekilde değerlendirilmeli, mutlaka

kan kültürü, idrar kültürü ve varsa diğer olası enfeksiyon odaklarından örnekler alınmalı, sonuçlar beklenmeden ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Kùltürler için kan alındığı sırada tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT), böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, elektrolitler ve bilirubin değerleri de çalışılmalıdır. Tam kan sayımı nötropenin düzeyini saptamak, CRP ve PCT enfeksiyon göstergelerinin takibi, biyokimyasal testler ise antibiyotik tedavisi seçimi ve doz ayarlanması için gerekmektedir.

Ateş çıktığı dönemde en az iki set kan kültürü alınması önerilmektedir, eğer hastada santral venöz kateter mevcut ise alınacak kan kültürünün biri mutlaka kateterden diğeri periferik bir venden alınmalıdır. Erişkinler için ortalama 8-10 mL kan alınmalıdır. Hastada abdominal-pelvik kaynaklı veya anaerop mikroorganizmaların etken olabileceği başka bir enfeksiyon odağı düşünülduğünde mutlaka bir adet anaerop kan kültürü de alınmalıdır.

Febril nötropenide mikrobiyolojik tanı amacıyla kullanılan diğeri bir parametre de idrar kültürüdür. Ancak tam idrar tetkikinde piyürinin olmaması idrar yolu enfeksiyonu tanısından hatalı olarak uzaklaşılmasına neden olabilir.

CRP'nin bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar dışında non-enfeksiyöz nedenlerle de yükselmesi, enfeksiyona spesifik bir parametre olmaması ve uzun yarı ömrü nedeniyle duyarlılığı düşüktür [33, 34].

Kalsitonin prekürsörü prokalsitonin, enfeksiyona özgül ve güvenilir bir parametreye olan ihtiyaç sonucu bulunmuştur. Özellikle belirli artmış düzeyleri bakteriyemi ve ciddi sepsiste rapor edilmiştir. PCT serum düzeyi enfeksiyonun şiddeti ile korelasyon gösterir [34]. Eşik değer 0,05 ng/mL olup; 0,5-1 ng/mL lokal veya sistemik olmayan komplike enfeksiyonu, 1-2 ng/mL arasındaki değerler bakteriyemiyi ve fungal enfeksiyonu,  $\geq 2$  ng/mL değerler sepsis ve kötü prognozu destekler. PCT testinin en önemli dezavantajı ise MRKNS bakteriyemilerinde yükselmemesidir [35, 36]. Gram (-) enfeksiyonlardaki PCT düzeyi Gram (+) enfeksiyonlara göre daha yüksek seyredebilmektedir [37]. Fungal enfeksiyonlarda ise PCT'nin rolü net değildir. Bazı yayınlarda düzeyi normal seyrederken, ciddi fungal enfeksiyonlarda orta düzeyde arttığı yönde yayınlar da mevcuttur.

Bu tetkikler haricinde, hastada olası enfeksiyon odaklarına yönelik diğeri tetkiklerin ve kültürlerin yapılması önerilmektedir.

Dışkı örneği, diyaresi olan hastada dışkı yayması, kültürü ve *Clostridium difficile* toksin testi ile değerlendirilmelidir. Beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kültürü menenjit şüphesinin olması halinde endikedir. Enfekte olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarının aspirasyonu, sitolojik test, Gram boyama ve kültür için yapılmalıdır.

Pnömoni tanısı düşünülen hastada balgam örnekleri gönderilmelidir, ancak balgam örnekleri üst solunum yolu florası ile kontamine olabileceğinden tanısal değeri düşüktür. Etiyolojisi belirsiz bir infiltrasyon sergileyen göğüs görüntülemesinde, bronkoalveolar lavaj (BAL) ile elde edilen alt solunum yolu örneklerinin alınması önerilmektedir.

Özefajit düşünülen durumlarda, özefagoskopi ile doku örnekleri histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmelidir.

Normal flora tarama kültürleri genellikle önerilmemektedir. Çünkü patojenlerin erken tanımlanması açısından yararlı ve maliyet-etkin bulunmamıştır. Ancak dirençli patojenlerin gözlemlendiği merkezlerde sürveyans kültürlerinin ampirik antibiyotik tedavi politikasının güncellenmesinde yardımcı olacağı da göz ardı edilmemelidir.

### **2.2.7 Fungal Enfeksiyona Yönelik Laboratuvar İncelemeleri**

Febril nötropenik hastalarda, uygulanan agresif kemoterapotik rejimlerle nötropeni derinliği ve süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, santral venöz kateterlerin sık kullanılması, allojenik kemik iliği naklinin yapılması, graft versus host hastalığının varlığı, beraberinde invaziv fungal enfeksiyonlar (İFE)'in görülme sıklığında artışa neden olmuştur. İFE, immüdüşkün hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. İFE'lerde tedavi başarısını artıran en önemli faktör erken tanıdır.

Febril nötropenik hastalarda alınan her örnek fungal etkenler yönünden de mutlaka incelenmelidir. Ancak hematolojik maligniteli hastaların fungal enfeksiyon tanısında invaziv işlem gerekmesi, trombositopenik ve nötropenik olmasından dolayı problemler mevcuttur. Mantar kültürlerinde üreme uzun zaman sürdüğünden, örneklerin direkt mikroskopik incelemesinin büyük önemi vardır.

Kandidemi tanısında kan kültürü pozitifliği altın standart olup, kültürde üreme şansı %45 civarındadır [38]. Kandidaların tanısında hücre duvarı mannan ve beta-glukan antijenleri de kullanılmaktadır. Ancak mannan antijenlerinin yarı ömrünün çok kısa olması, kandida antikoru ile hızla serumdan uzaklaştırılması ve kolonizasyon durumlarında yalancı pozitiflik testin kullanımını sınırlamıştır. Beta-D-glukan antijeni tek bir mantar grubu için spesifik olmayıp *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Trichosporon spp.* ve *Fusarium* türlerinin hücre duvar yapısında da bulunur, *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes*'de ise bulunmaz [39].

Görülme sıklığı giderek artan ve mortalitesi yüksek seyreden *Aspergillus* türlerine bağlı en sık görülen enfeksiyon pulmoner aspergillozistir. İnvaziv aspergillozis tanısında pozitif kan kültürü payı (%5) azdır. Pulmoner aspergillozisin tanısı, erken dönemde çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), balgam kültürü, derin trakeal aspirat kültürü, BAL ve biopsi örneklerinde *Aspergillus*'un üretilmesi veya histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulur. *Aspergillus* türlerinin mantar besi yerlerinde üreme zamanları farklı olabilmektedir. *Aspergillus fumigatus* 24-48 saat gibi kısa sürede ürerken, diğer türlerin üremesi 1 haftayı bulabilir.

Kültürde üremeleri zor olduğundan, erken tanı amacıyla *Aspergillus* antijenlerini aramaya yönelik serum galaktomannan antijeni araştırılmaktadır. *Aspergillus*'un hücre duvar yapısında bulunan galaktomannan antijeni, 0.5-1 ng/mL düzeyine kadar ölçülebilir. Galaktomannan antijeni sadece serumda değil, BAL, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi diğer vücut sıvılarında da çalışılabilmektedir. İnvaziv aspergilloziste, klinik hızlı ve mortal seyrettiğinden erken tanı şansını artırmak amacıyla testin eşik değeri 0.5 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Galaktomannan süt, ekmek, pirinç, susam ve mısır gevreği gibi gıdaların yapısında da bulunduğundan yalancı pozitiflik görülebilir. Aynı zamanda piperasilin-tazobaktam tedavisi de yalancı pozitifliğe sebep olabilir. Yalancı pozitiflikleri en aza indirmek amacıyla eşik değerin 0.7 ng/mL alınması da bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir [40]. Testin tek bir örnekte pozitif olması anlamlı kabul edilmeyip, 2-3 gün ara ile ardışık alınan en az 2 örneğin pozitif olması invaziv aspergillozis lehine değerlendirilmelidir [41].

Son yıllarda geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri ile fungal DNA'yı saptamaya yönelik yöntemler kandida ve aspergillozis erken tanısında önem kazanmıştır [42]. PCR, fungal enfeksiyonların tanısında en erken pozitif sonuç veren testtir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan 12 gün önce PCR pozitif olabilmektedir [43]. PCR yöntemi invaziv kandidiyazisin tanısında kültürden, invaziv aspergillozisin tanısında ise galaktomannan antijen testinden daha özgündür [44]. Ancak rutin kullanım için standardize edilmemiştir.

### **2.2.8. Viral Enfeksiyona Yönelik Laboratuvar İncelemeleri**

Viral enfeksiyonlar özellikle kemik iliği nakli yapılan hasta grubunu etkilemektedir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes simpleks virüs (HSV) en sık görüldüğü Herpes grubu virüsleridir. İnfluenza ve diğer solunum sistemi virüsleri, bu grup hastada birçok sistemi ve organı etkileyerek ciddi mortalite artışına neden olabilmektedir. Viral enfeksiyonların tanısında altın standart hücre kültürüdür. Ancak pratikte uygulanabilirliği kısıtlıdır. Özellikle nakil hastalarında ciddi klinik tablolara neden olabilen CMV tanısında, PCR yöntemi ile viral DNA sıklıkla kullanılmaktadır.

HSV enfeksiyonlarında klinik bulgular çoğu zaman yeterli olmakla birlikte immunsupresif hasta grubunda belirtiler siliş olabilmektedir. Tanı için en basit yöntem klinik örneklerin direkt incelenmesidir. Vezikül sıvısı, lezyon kazıntısı gibi örneklerin Tzanck yaymasında çok çekirdekli dev hücrelerin veya intranükleer inklüzyonların görülmesi HSV'yi düşündürmektedir.

Özellikle mevsime bağlı influenza ve benzeri tabloya yol açan diğer virüslerin laboratuvar tanısında, nazofarengeal yıkama veya aspirasyon sıvısının kantitatif PCR yöntemleri ile değerlendirilmesi sonucunda tanı konulabilmektedir [45].

### **2.2.9. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi**

Febril nötropenik hastaların tedavisinin belirlenmesinde en önemli belirteci risk faktörleri oluşturmaktadır.



### **Yüksek riskli hastaya yaklaşım**

Yüksek riskli hastaların intravenöz (IV) antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılması gerekmektedir. Tedavinin erken başlanması, bakterisidal, geniş spektrumlu ve anti-pseudomonal etkinlikli ilaçların kullanılması önerilmektedir. Anti-pseudomonal etkili sefalosporin grubu, piperasilin-tazobaktam veya karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) grubu gibi  $\beta$ -laktam antimikrobialleri ile monoterapi önerilmektedir [28]. Monoterapi ile kombinasyon tedavilerini ( $\beta$ -laktam tedavisine aminoglikozid ya da kinolon eklenmesi) karşılaştıran bir çalışmada mortalite üzerinde anlamlı fark saptanmadığı gözlenmiştir [46]. Bir çok merkez, seftazidimin ateş ve nötropeni için ampirik monoterapiye artık güvenilir bir rejim olmadığını bulmuştur [47]. Penisilin allerjisi olan hastaların çoğu sefalosporin grubunu tolere etmektedir. Ancak geçmişte  $\beta$ -laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlarda siprofloksasin ve klindamisin ya da siprofloksasin ve vankomisin gibi tedavi kombinasyonları tercih edilmelidir.

Hipotansiyon veya pnömoni gibi komplikasyonların tedavisi için, antimikrobiyal direnç şüphesinde ya da bu direncin kanıtlanması halinde, birinci basamak tedaviye başka antimikrobiyal (glikopeptid, fluorokinolon, aminoglikozidler) tedaviler de eklenebilir.

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastalar günlük olarak takip edilmeli ve 48-72. saatte tedavi planı yeniden gözden geçirilmelidir. 48-72 saat içerisinde alınan örneklerde kültür, mikroskopi, laboratuvar tetkikleri ve/veya radyolojik incelemeler sonuçlanabileceğinden daha fazla klinik bulgu elde edilebilir. Elde edilen bu bulgular tedavinin düzenlenmesinde faydalı olacaktır. Ateş yanıtı gözlenen, kliniği iyileşen, enfeksiyon odağı saptanamamış ve akut faz reaktan yanıtı alınan hastalarda IV tedaviden oral antibiyotik tedavisine geçilebilir. Ateşin 72-96 saat devam etmesi durumunda, febril nötropenik hastalar antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi açısından değerlendirilmelidir [48]. Ampirik antibiyoterapiye rağmen düşmeyen ateşin nedenleri tablo 2.4’de irdelenmiştir [31].

**Tablo 2.4. Ampirik Tedaviye Yanıtsızlık Nedenleri**

. Antibiyotiğe dirençli bakteriyel enfeksiyon
. Hücre duvarı olmayan mikroorganizmalar ile bakteriyemi
. Vasküler yapıdan zayıf alanda enfeksiyon (apse)

. Yetersiz serum ve doku antibiyotik düzeyleri
. İkincil bir enfeksiyonun ortaya çıkması
. Bakteriyel olmayan enfeksiyon
- Fungal
- Viral
- Paraziter
. Pirojenik maddeler
- Sitokinler
- İmmün reaksiyonlar
- Kan ürünleri antijenleri
- İlaçlar
- Tümör ürünleri

Hemodinamik açıdan stabil olan ve başka yakınması olmayan hastalarda tek başına devam eden inatçı ateş, antibakteriyel rejimin değiştirilmesi için yeterli bir gerekçe değildir. Bununla beraber ampirik antibiyotik rejiminin değiştirilme nedenleri arasında;

- Vital bulguların kötüleşmesi
- Yeni bir klinik odak gelişimi
- Var olan odakta progresyon
- Yeni bir ateş trasesinin ortaya çıkması
- Yeni bir patojen izolasyonu
- Başlanan ampirik antibiyoterapiye istenmeyen yan etki sayılabilir.

Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antibiyotik tedavileri ateş ve nötropeni için ampirik antibiyotik tedavisinin standart bir parçası değildir. Febril nötropenik hastalarda Gram (+) mikroorganizmalar baskın olmasına rağmen, birinci basamak ampirik rejimin parçası olarak vankomisin içeren ve içermeyen rejimleri karşılaştıran randomize çalışmalar, ateşin süresinde veya mortalitede anlamlı farklılık göstermemiştir [49]. Ateş ve nötropeni için uygulanan birinci basamak ampirik rejime glikopeptid (veya genişletilmiş Gram (+) spektruma sahip diğer antibiyotikler) eklenmesini gerektiren özgün durumlar mevcut olup tablo 2.5’de verilmiştir [28].

**Tablo 2.5. Febril Nötropenik Hastalarda Glikopeptid Tedavi Endikasyonları**

Hemodinamik bozukluk veya diğer ağır sepsis bulguları
---

Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni
Kan kültüründe Gram (+) etken üremesi veya sinyali
Klinik açıdan şüpheli kateter enfeksiyonu
Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
Fluorokinolon profilaksisi alan ağır mukozit varlığı

Ateş yanıtı alınamayan hastaya ampirik olarak glikopeptid eklendiğinde, mikrobiyolojik kanıtın elde edilemediği ve ateşin düşmediği durumda bu ilaçlar 2-3 gün sonra kesilmelidir. MRSA kolonizasyonu olan nütropenik hastalar erken dönemde ampirik vankomisin kullanımından yarar sağlayabilir.

Ateşle birlikte abdominal bulguların olduğu hastalarda, muhtemel anaerobik etkenlerin katılımı nedeniyle, standart Gram (-) tedavilere yönelik rejime metronidazol ilavesi ya da rejimi karbapenem ile değiştirmek mantıklı seçim olacaktır. Febril nütropenik hastalarda karın ağrısı ve bulantı-kusma semptomlarının olması halinde, nütropenik enterokolit (tiflitis) olasılığının değerlendirilmesi amacıyla batın görüntüleme yöntemleri önerilmektedir [50].

Nütropeni ve ateş ile seyreden hastalarda hipoksi ve/veya kanıtlanmış infiltrasyon olması ağır pnömoniye işaret edebilir. Bu hastalarda tedaviye vankomisin veya linezolid eklenmesi önerilmektedir [28].

Oral ülser veya özefajit semptomları olan yüksek riskli hastalarda HSV veya kandida özefajiti olabileceğinden ampirik olarak asiklovir ya da antifungal ajan eklenebilir.

### **Düşük Riskli Hastaya Yaklaşım**

Nütropeni ve ateş sırasında düşük risk taşıyan, dikkatle seçilmiş hastalar ilk olarak oral geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Bu hastalarda amoksisilin-klavunat ve siprofloksasin kombinasyonu önerilmektedir. Siprofloksasinin, Gram (+) etkinliğinin zayıf olması nedeniyle tekli bir ajan olarak kullanılması önerilmemektedir. Levofloksasin'in siprofloksasin'e göre Gram (+) aktivitesi fazla olmasına rağmen zayıf anti-psödomonal aktiviteye sahiptir. Eğer oral tedavi ile ayaktan izlenmeye karar verildi ise, yakın gözlem şartı ile uygun tıbbi bakıma hızlı ulaşım sağlanabilir olmalıdır.

Bir hasta kinolon profilaksisi alıyor ise, sonrasında birinci basamak ampirik tedavi için fluorokinolon kullanımı önerilmemektedir.

### **2.2.10. Febril Nötropenik Hastalarda Mantar Enfeksiyonları ve Antifungal Tedavi**

Son 30 yılda invaziv mantar enfeksiyonları, hematolojik malignitesi olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak gösterilmektedir. Otopsi bulgularına göre hematolojik malignite olgularının yaklaşık %50'sinde invaziv mantar enfeksiyonu vardır [51, 52]. Fungal enfeksiyonlar nötropenik periyod boyunca bakteriyel enfeksiyonlara göre daha geç ortaya çıkma eğiliminde olduklarından, uzun süredir sebat eden ateş fungal enfeksiyona bağlı olabilir. Ampirik antifungal tedavi ve invaziv mantar enfeksiyonları için araştırma, 4-7 günlük antibiyotik uygulamasından sonra ısrarcı veya nükseden ateş sergileyen ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalar için düşünülmelidir [28]. Nötropeni seyri 4 günden fazla olan ve ateş yanıtı alınamayan hastalara eklenen ampirik antifungal tedavi ile invaziv fungal enfeksiyonların insidansının azaldığı görülmüştür.

*Candida* türleri mukozal yüzeyde kolonize olduğundan, kemoterapi sonrası kolaylıkla kan dolaşım enfeksiyonuna neden olabilirler [53]. Flukonazol profilaksisi alan hastalarda invaziv *Candida* enfeksiyonları insidansı anlamlı olarak azalmıştır. Ancak azole dirençli suşlardan kaynaklı enfeksiyonlar gelişebilir (örn. *Candida krusei*).

Nötropenik hastalardan en sık izole edilen *Aspergillus* türleri, *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus*'tur. İnvaziv aspergillozisin klinik olarak ortaya çıkışı, başta pnömoni veya sinüzit olmak üzere solunum sistemi enfeksiyonlarının klinik ve radyolojik işaretlerini içerir. Aspergilloz, Zigomikoz ve Fusarium gibi küf enfeksiyonları, 10-15 günden daha uzun süren ve derin nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda görülmektedir. Fusarium türleri dissemine enfeksiyona, vasküler invazyon yaparak infarktlara ve trombozlara neden olmaktadır. Tedavisi zor, mortalitesi yüksek tablolara neden olmaktadır [54].

Mantar enfeksiyonlarının erken saptanmasındaki ilerlemeler, ampirik antifungal tedavinin ısrarcı şekilde febril nötropenik hastaların tümünde zorunlu olup

olmadığının tartışılmasına yol açmıştır. Preemptif antifungal tedavi, yalnızca invaziv enfeksiyon kanıtının testlerle gösterilmesi durumunda başlanmaktadır. Bu anlamda serumda çalışılan (1,3)- $\beta$ -D-glukan, galaktomannan testleri ya da YÇBT ile akciğerlerde veya sinüslerde enfeksiyonun varlığı ortaya koyulabilir. Patognomonik olmasa da göğüs tomografisinde görülen halo işareti, immunsuprese ve uzamış febril nötropenisi olan hastalarda pulmoner aspergillozisin erken dönemi için anlamlıdır [55]. Halo belirtisi nodül etrafındaki ödem veya kanamayı temsil etmektedir [56]. Nötropenik ateşi olan ve uygun tedaviye rağmen ateş yanıtı alınamayan hastaların yaklaşık %22-%34'ü ampirik antifungal tedavi almakta olup yalnızca %4'ünde kanıtlanmış mantar enfeksiyonu bulunmaktadır [57, 58].

Aspergillozisin ampirik antifungal tedavisinde ilk seçenek olarak vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B tedavisi önerilmektedir. Ancak vorikonazol ya da lipozomal amfoterisin B ile istenmeyen yan etkiler görülmesi durumunda diğer küf etkili ajanlar da alternatif tedavide düşünülebilir.

### **2.2.11. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi**

#### **Antibakteriyel Profilaksi**

Fluorokinolon profilaksisi, uzun süreli ve derin nötropenin (>7 gün boyunca,  $ANS \leq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir [28]. Fluorokinolonların viridans streptokoklar ve enterokoklar üzerine etkinlikleri sınırlı da olsa diğer Gram (+) ve özellikle Gram (-) bakteriler açısından trimetoprim-sülfametoksazole kıyasla daha etkindir [59]. Fluorokinolon profilaksisine Gram (+) etkili ajan eklenmesi genel olarak önerilmemektedir.

1973-2004 yılları arasında yapılan afebril dönemde profilaksi alan ve almayan hastaların karşılaştırıldığı bir meta-analizde; antibiyotik profilaksisi alan grupta ölüm riskinin anlamlı olarak azaldığı görülmüş, antibiyotik profilaksisi ateşi, klinik kanıtlanmış enfeksiyonu ve mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyonu azalttığı sonucuna ulaşılmış, fluorokinolon profilaksisinin direnci arttırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği saptanmış olup, tüm profilaktik antibiyotik kullanımının artmış yan etki riski taşıdığı sonuçları elde edilmiştir [60].

Kinolon profilaksisi, yüksek riskli hasta grubunda kemoterapi ile başlanmalı ve nötropeniden çıkana kadar devam edilmelidir.

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) olan hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol, engraftmanı takiben başlayıp immünsüpresif tedavi boyunca devam etmelidir. Erken kesilmesi *Pneumocystis carinii* (*jirovecii*) pnömonisi riskini artırmaktadır [61].

### **Antiviral Profilaksi**

AKHN alıcıları veya lösemi indüksiyon tedavisi alan HSV seropozitif hastalara asiklovir ile antiviral profilaksi uygulanmalıdır.

İnaktif aşı ile yapılan yıllık influenza aşılması kanser tedavisi alan tüm hastalar için önerilmektedir. Optimal aşılama zamanı belirlenememiştir. Ancak serolojik yanıtların en iyi olduğu dönem, kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden 7 gün sonra) veya kemoterapi başlanmasından 2 hafta önce olduğu dönem olarak gözlenmiştir.

### **Antifungal Profilaksi**

Fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi, AKHN alıcıları veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon veya kurtarma-indüksiyon kemoterapisi alanlar gibi, invaziv fungal enfeksiyon riskinin fazla olduğu hasta gruplarında önerilmektedir [28]. *Candida* enfeksiyonlarını önlemede öncelikle flukonazol profilaksisi kullanılmakla birlikte itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin de kabul edilebilir profilaksi ajanlarıdır. Flukonazol profilaksisi alan yüksek riskli hasta grubunda invaziv *Candida* türü enfeksiyonlarının insidansı azalmıştır ancak azole dirençli suşların (*Candida krusei*, *Candida glabrata* gibi) ortaya çıkmasında da artış gözlenmiştir. Flukonazolün küf mantarlarına etkisi olmadığından sadece *Candida* türlerinin profilaksisi için kullanılabilir. Küf enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda flukonazol dışı profilaksi ajanları kullanılmalıdır. Bu amaçla posakonazol kullanımı pratik hayatta sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Küfe yönelik aktif profilaksi alan hastalar için başlanacak ampirik antifungal tedavide farklı bir antifungal sınıf tercih edilmelidir.

AML veya MDS tanısı olan uzamış nütropenik hastalarda yapılan çalışma sonucunda, posakonazol ve flukonazol profilaksileri alan gruplar karşılaştırılmış olup, posakonazol alan grupta invaziv aspergillozis daha az bulunmuştur [62].

Daha önce geçirilmiş fungal enfeksiyon epizodu olan hastalar, yoğun kemoterapi aldıklarında ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu gerçekleştirildiğinde kandidiyazis veya aspergillozisin tekrarlama ihtimali çok yüksektir. Bu grup hastalara sekonder profilaksi önerilebilir [63, 64].

### 2.2.12. Nütropenik Hastalarda Alınabilecek Çevresel Önlemler

Bu grup hastalarda çalışmalar göstermektedir ki; hava kalitesi kontrolü, bariyer izolasyonları ve profilaktik antimikrobiyal dahil koruyucu izolasyon; tüm sebeplere bağlı mortaliteyi anlamlı biçimde düşürmektedir. Hastanede enfeksiyon bulaşının önlenmesinde en etkili yol el hijyeni sağlanmasıdır.

Kök hücre nakli alıcıları tek kişilik odalara yerleştirilmelidir. AKHN alıcıları >12 hava değişimi/saat'nin ve yüksek etkili partiküllü hava filtrasyonunun olduğu odalarda bulunmalıdır. Kök hücre nakli alıcıları dışındaki nütropenik hastaların yüksek etkili partiküllü hava filtrasyonu olan tek kişilik odalara yerleştirilmesine gerek yoktur.

Nütropenisi olan hastalara iyi pişmiş gıdalar verilmelidir. Nütropeni sırasında deri bütünlüğü de önemli olup, duş sırasında deri bütünlüğü kontrol edilmelidir. Hastalar, iyi perineal hijyen sağlamalıdır. Mukoziti olan hastalar için; ağzın steril su, normal salin veya sodyum bikarbonat çözeltileri ile günde 4-6 kez çalkalanması önerilmektedir. Yumuşak diş fırçaları ile günde en az 2 kez dişlerini fırçalamalıdır.

Nütropenik hastaların odalarında kuru veya taze çiçeklere izin verilmemelidir. *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri dahil olmak üzere küfler, saksıdaki dekorasyon bitkilerinin toprağından, kurutulmuş çiçek tanzimlerinin yüzeylerinden ve taze çiçeklerden izole edilmiştir [65].

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2016 – Ağustos 2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğinde yatarak tedavi almış, hematolojik malignite tanılı hastaların dosya bilgileri üzerinden yürütülen geriye dönük (retrospektif) analitik tipte bir araştırmadır.

Çalışmamızın araştırma protokolüne Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 18.09.2018 tarihli ve karar no:11 sayılı kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğu kararı verildi.

Çalışmamıza İç Hastalıkları Hematoloji servisinde yatan 18 yaş ve üzeri febril nötropeni tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzu kriterlerine göre belirlendi.

Buna göre;

- ✓ Absolü nötrofil sayısının (ANS)  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup> veya takip eden 48 saat boyunca  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup>'e azalması beklenen durum nötropeni olarak ifade edildi.
- ✓ Ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün  $\geq 38,3$  °C (101°F) olması veya 1 saatlik dönem boyunca sürekli olarak  $\geq 38$  °C (100,4°F) düzeyinde seyretmesi ateş olarak tanımlandı.

Bu kriterler ışığında toplamda 174 febril nötropeni atağı incelendi. Atak ve hasta tanımları aynı anlamda kullanıldı.

### **3.1. Veri Toplama ve Kaydedilme Yöntemi:**

Kriterleri sağlayan tüm hastaların hematoloji kliniğine ait dosya arşivinden dosyalarına ulaşıldı. Daha sonra bu bilgiler hastane bilgi sisteminden kontrol edildi. Dosyalardan hastaların öyküsü, fizik muayenesi, yaşamsal bulguları kaydedildi. Hastanede 48 saatten az yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yattığı günden taburcu olana kadar geçen sürede oluşan febril nötropeni atağı bir kez alındı. Bu sürede ateş yanıtı alınan ve en az 48 saattir ateşsiz seyreden hastada çıkan ateş ikinci ateş olarak değerlendirildi. Hasta taburcu olduktan en erken 1 ay sonraki yatışlarında febril nötropeni geliştiğinde yeni bir atak olarak değerlendirildi.



Hastaların günlük en yüksek ateş takipleri, ateş yanıtının kaç günde alındığı, kan beyaz küre (BK) sayısı, ANS, CRP değerleri, PCT değerleri, kreatin değerleri ve karaciğer fonksiyon değerleri kaydedildi. Günlük takip izlem notlarından bilinç durumu, hipotansiyon, total parenteral nutrisyon desteği ve mukozit gelişmesi kaydedildi.

Hastaların febril nütropeni kriterlerini karşıladığı gün antifungal, antiviral, fluorokinolon ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) profilaksileri kaydedildi.

Febril nütropenik olduğu gün Granulosit - Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF) uygulanan hastalar kaydedildi. G-CSF ve antibiyoterapi ile ANS yükselmeleri 4 ana başlıkta incelendi. Buna göre; ANS yükselmesi için 500 hücre/mm<sup>3</sup> ve üzerine çıkması kabul edildi.

- ✓ 1-3 günde,
- ✓ 4-7 günde,
- ✓ >7 günden uzun
- ✓ ANS yükselmesi gözlenmeyen olarak 4 ana başlıkta incelendi.

Son 3 ay içerisinde kemoterapi alan hastaların gün sayıları ve febril nütropenik olduğu andan itibaren herhangi bir zamanda kemoterapi alan hastalar kaydedildi.

Galaktomannan değeri tekrarlayan ölçümlerde 0,5 ng/mL ve üstü veya tek ölçüm 0,7 ng/mL ve üzeri hastalarda pozitif kabul edildi. CMV DNA takipleri, ardışık yükselmesi pozitif olarak kabul edildi.

Hastaların febril nütropenik olduğu gün invaziv işlemlerden üriner kateter ve santral venöz kateter var ise kayıt altına alındı. Santral venöz kateterler; port, juguler, femoral, subklavian olarak sınıflandırıldı.

Hastaların enfeksiyon odakları bir ya da birden çok odak şeklinde kaydedildi. Odak bulunamayan hastalar için nedeni açıklanamayan ateş tanımı kullanıldı.

Febril nütropeni kriterlerinin karşılandığı gün, Sepsiste Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi (SOFA) skorları ve MASCC skorları hesaplandı. Başlangıç antibiyotik rejimleri not edildi, metisilin dirençli stafilocoklara karşı tedavi kombinasyonu alan hastalar kaydedildi.

Febril nütropeni başlangıç tedavisi ile ateş yanıtı alınan ancak en az 48 saat sonrasında tekrar vücut ısısı yükselen hastalar ikincil ateş olarak kayda alındı ve bu ikincil ateşe kadar geçen süre hesaplandı.

Febril nütropeni tedavi başında laboratuvar tetkikleri CRP, PCT, ANS, kreatin olmak üzere kayda alındı.

### **3.2. Mikrobiyolojik İnceleme:**

Hastalardan ateşli dönemlerinde alınan tüm mikrobiyolojik örnekler kan kültürü, idrar kültürü, balgam kültürü, kateter kültürü olmak üzere 4 ana başlıkta toplandı.

Kan kültürü; izole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve VİTEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemle tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları ise Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi veya otomatize sistemle belirlendi.

İdrar kültürü; Steril idrar kültür kabına, uygun koşullarda orta akım idrar alındıktan sonra, 0.01mL idrar örneği koyun kanlı agar, Mac Conkey ya da Eozin metilen mavisi (EMB) besiyerine ekim yapıldı. Plaklar 16-24 saat süreyle 35-37°C'lik etüvde inkübe edildi ve değerlendirildi, otomatize sistemle etken belirlendi.

Balgam kültürü; Rutin kültürde koyun kanlı agar, Mac Conkey ya da EMB besiyerine ekim yapıldı. Plaklar 18-24 saat 35°C'da %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edildi. Üremeler otomatize sistemle sonuçlandırıldı.

Kateter kültürü; Çıkarılan enfekte kateterlerin ucu kanlı agar yüzeyinde 4-5 kez ileri geri yuvarlanarak ekimi yapıldı. Daha sonra üreyen mikroorganizmalar otomatize sistem ile belirlendi, antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Yöntem:**

Bu çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U test uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (%25-%75) ve ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için Kikare testi uygulandı, frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Risk faktörlerine göre hastalığın ortaya çıkma olasılığını bulmak için Binary Logistic Regression Analysis kullanılmıştır. Hosmer and Lemeshow

Testine göre model uyumluluğu değerlendirilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $P < 0.05$  olarak alındı.

#### **4. BULGULAR**

Bu çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji servisinde yatan 174 febril nütropeni atağı retrospektif olarak incelendi.

#### 4.1. Yaş ve Cinsiyet:

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $54,5 \pm 16,4$  bulundu. Cinsiyete göre yaş ortalamasında, kadınların yaş ortalaması 57,9 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 51,1 yıl olarak saptandı. 174 atak sayısının 86'sı (%49,4) erkek, 88'i (%50,6) kadındı.

#### 4.2. Hematolojik Malignite:

Atakların 58 tanesi (%33,3) AML tanısına sahipti. Ardından sıklık sırasına göre 38'i (%21,8) NHL, 32'si (%18,4) MM, 20'si (%11,5) ALL, 16'sı (%9,2) MDS tanısı almıştı. Daha az oranda görülen grupta 3'ü (%1,7) HL, 2'si (%1,1) primer myelofibrozis, 2'si (%1,1) bifenotipik lösemi, diğer 2'si (%1,1) KLL ve 1 hastada (%0,6) KML tanısı mevcuttu.

#### 4.3. Altta Yatan Kronik Hastalıklar:

Toplam 174 hastanın, 72 tanesinde (%41,3) herhangi bir kronik hastalık yoktu. 46 hastada (%26,4) hipertansiyon (HT), 36 hastada (%20,6) diyabetes mellitus (DM), 13 hastada (%7,4) kronik renal yetmezlik (KRY), 11 hasta (%6,3) kronik hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı mevcuttu. Daha az sayıda olmak üzere 8 hastada (%4,6) KOAH, 8 hastada (%4,6) koroner arter hastalığı (KAH) tanısı mevcuttu. Toplamda 14 (%8) hastada daha az sıklıkla görülen tanıları mevcutken, 34 hastada birden çok tanı mevcuttu. Hastaların bu demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1. Febril Nütropenik Hastaların Demografik Özellikleri**

---

Özellik	n (%)
Yaş (ortalama, standart sapma)	54,5±16,4
Cinsiyet	
Kadın	88 (50,6)
Erkek	86 (49,4)
Hematolojik malignite	
AML	58 (33,3)
NHL	38 (21,8)
MM	32 (18,4)
ALL	20 (11,5)
MDS	16 (9,2)
HL	3 (1,7)
Primer myelofibrozis	2 (1,1)
Bifenotipik lösemi	2 (1,1)
KLL	2 (1,1)
KML	1 (0,6)
Altta yatan kronik hastalıklar*	
Kronik hastalık olmayan	72 (41,3)
HT	46 (26,4)
DM	36 (20,6)
KRY	13 (7,4)
Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu	11 (6,3)
KOAHA	8 (4,6)
KAHA	8 (4,6)
Diğer	14 (8)
Yattığı gün sayısı	16,7±9,9
Sonuç	
Mortalite gelişen	32(%18,4)
Mortalite gelişmeyen	142 (%81,6)
*34 hastada birden çok tanı mevcut	

Antibiyotik alerjisi olan hasta sayısı 4 olup, bu hastaların 2'si sefalosporin grubu antibiyotiğe, 1'i penisilin grubuna diğer 1'inin ise vankomisin'e karşı alerjisi vardı. Hastaların ortalama yattığı gün sayısı 16,7±9,9 olarak hesaplandı. 174 febril nötropenik atağın 32 tanesinde (%18,4) mortalite gelişmişken, 142 tanesinde (%81,6) mortalite gelişmediği gözlemlendi.

#### 4.4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri:

Hastaların ateş ölçümleri incelendiğinde medyan değer 38,3 °C (38,2°C-38,6°C) olarak bulundu. Ateş yanıt süresi ortalama 3,7±2,7 gün olarak hesaplandı. Başlangıçta bilinç bulanıklığı olan 9 hasta (%5,2) vardı. 20 hastada (%11,5) hipotansiyon gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 18 (%10,3) olarak bulundu. Toplam 174 febril nötropenik atağın 56'sında (%32,2) oral mukozit saptanırken, 118 hastada (%67,8) mukozit gözlemlenmedi. Febril nötropeninin ilk gününde total parenteral nutrisyon desteği almakta olan hasta sayısı 9 (%5,2) idi. Nötropenik ateş tanısı aldığı gün ile en son kemoterapi aldığı gün arasındaki süre ortalama 8 (5-11) gün olarak hesaplandı. Febril nötropeni tedavisi aldığı sırada kemoterapi alan hasta sayısı 55 (%31,6) olup, 119 (%68,4) hasta tedavi sırasında herhangi bir kemoterapi rejimi almadı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Febril Nötropeni Hastalarında Risk Faktörleri**

	<b>n</b>
Ateş (°C)*	38,3°C (38,2°C-38,6°C)
Ateş yanıt süresi (gün)**	3,7( ±2,7)
Bilinç bulanıklığı	9 (5,2)
Hipotansiyon	20 (11,5)
Akut böbrek yetmezliği	18 (10,3)
Mukozit	56 (32,2)
Total parenteral nutrisyon	9 (5,2)
Tedavi sırasında kemoterapi alan hasta	55 (31,6)
Post kemoterapi gün sayısı*	8 (5-11)
* medyan(quartiles), **mean±sd	

Hastaların tanı anındaki BK medyan değeri 555/mm<sup>3</sup> (200-1362) olarak bulundu. ANS medyan değeri 100 /mm<sup>3</sup> (10-372,5) idi. Başlangıç CRP medyan değeri 50,5 mg/L (21,5-126,5), PCT medyan değeri 0,14 ng/L ( 0,08-0,56) olarak hesaplandı. Hastaların medyan kreatin değeri 0,72 mg/dl (0,58-0,93) olduğu görüldü.

Tedavi başlangıcında bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde 132 hastanın (%75,9) başlangıç karaciğer fonksiyon testleri normal olarak görülürken, 42 hastanın (%24,1) başlangıç karaciğer fonksiyon testleri yüksek olarak gözlemlendi.

**Tablo 4.3. Febril Nötropenik Hastaların İlk Gün Laboratuvar Değerleri**

Başvurudaki Laboratuvar Özellikleri	Medyan (%25-%75)
BK	555 /mm <sup>3</sup> (200-1362)
ANS	100 /mm <sup>3</sup> (10-372,5)
CRP	50,5 mg/L (21,5-126,5)
PCT	0,14 ng/L ( 0,08-0,56)
Kreatinin	0,72 mg/dl (0,58-0,93)
Karaciğer fonksiyon değerleri*	
Normal değer	132 (%75,9)
Yüksek değer	42 (%24,1)

\*Sayı ve yüzde olarak hesaplanmıştır.

Hastalara uygulanan invaziv işlemler 2 ana başlıkta incelendi. Başlangıçta üriner kateter uygulanmış olan 8 hasta (%4,6) vardı. Tedavi başlangıcında 19 hastada (%10,9) ise santral venöz kateter vardı. 9 hastada (%5,2) juguler kateter, 7 hastada (%4) port uygulaması vardı. 2 hastada (%1,1) subklavian kateter, yalnızca 1 hastada (%0,6) femoral kateter vardı.

**Tablo 4.4. Febril Nötropenik Hastalarda İnvaziv İşlemler**

İnvaziv İşlemler	n=174 (%)
Üriner Kateter	8 (%4,6)
Santral Venöz Kateter	19 (%10,9)
Juguler	9 (%5,2)
Port	7 (%4)
Subklavian	2 (%1,1)
Femoral	1 (%0,6)

Hastaların CMV DNA takiplerinde, toplam 174 atağın 107'sinde (%61,5) CMV DNA'nın hiç çalışılmamış olduğu görüldü. CMV DNA çalışılan 67 febril nötropenik atakta (%38,5) CMV DNA negatif olarak bulundu. Pozitif CMV DNA sonucuna rastlanmadı. Galaktomannan tetkikinin çalışıldığı 139 febril nötropenik atağın, 11'inde (%7,9) sonuç pozitif olarak çıkmış olup, 128 atakta (%92,1) sonuç negatif olarak çıkmıştır. Pozitif saptanan 11 olgunun, 6'sında bir kez 0,7 ng/mL üzeri çıkmış olup, 5'i ardışık 2 takipte 0,5 ng/mL ve üzeri saptanmıştır.

#### 4.5. Hastalardan İzole Edilen Mikrobiyolojik Etkenler:

Kan kültüründe üreme olan ve etken kabul edilen mikroorganizmalar incelendiğinde; febril nötroopenik atakların 8'inde (%4,6) tedavi başında kan kültürü alınmamış olduğu gözlemlendi. 166 atağın 131'inde (%78,9) etken izole edilemedi. Etken izole edilen 35 atağın 33'ünde tek mikroorganizma gözlenirken, 2'sinde iki mikroorganizma üredi, toplamda 37 ayrı etken görüldü. Toplamda 16 adet Gram (+) mikroorganizma izole edilirken, 21 adet Gram (-) bakteri izole edildi. Üreyen Gram (+) mikroorganizmalara bakıldığında; 8 hastada metisilin dirençli KNS (MRKNS), 3 hastada *Staphylococcus aureus* (2'si MSSA, 1'i MRSA), 2 hastada *Enterococcus* spp, 1 hastada *Viridans streptococcus*, 1 hastada *Actinomyces* ailesinden *Rothia dentocariosa* üremesi oldu. Gram (-) etken izole edilen grupta; 15 hastada *Enterobacteriaceae* ailesinden etken izole edildi (9 hasta *E. coli*, 6 hastada *K. pneumoniae*). *E. coli* izole edilen 9 hastanın 7'si GSBL negatif, 2'si GSBL pozitif idi. *K. pneumoniae* izole edilen 6 hastanın 4'ünde *K. pneumoniae* karbapenemazı (KPC) saptandı, 2'si GSBL negatif bulundu. 6 hastada Non-fermantatif Gram (-) basil (4 hasta *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 hastada *Achromobacter denitrificans*) üredi.

**Tablo 4.5. Tedavi Başında Kan Kültüründe Üreyen Bakteriler**

Mikroorganizmalar	Aile-Grup	Etken	n=37 (%)
Gram (+) kok	<i>Staphylococcus</i> spp.	MRKNS	8 (%21,7)
		MRSA	1 (%2,7)
		MSSA	2 (%5,4)
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. faecium</i>	2 (%5,4)



	<i>Viridans streptococcus</i>	<i>S. mitis</i>	2 (%5,4)
	<i>Actinomyces spp.</i>	<i>R. dentocariosa</i>	1 (%2,7)
<b>Gram (-) basil</b>	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	<i>E. coli</i>	9 (%24,3)
		<i>K. pneumoniae</i>	6 (%16,2)
	Non-fermantatif	<i>P. aeruginosa</i>	4 (%10,8)
		<i>S. maltophilia</i>	1 (%2,7)
		<i>A. denitrificans</i>	1 (%2,7)
<b>Toplam</b>			37 (%100)

Febril nütropenik hastalarda idrar kültürü alınan olgular değerlendirildiğinde; 174 atağın 28'inde (%16,1) idrar kültürünün alınmadığı görüldü. 113 atakta (%64,9) idrar kültüründe üreme gözlenmedi, 31 atakta tek mikroorganizma ürerken, 2 atakta iki farklı mikroorganizma izole edildi ve toplamda 35 adet etken gözlemlendi. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve oranları aşağıdaki tablo 4.6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.6. Febril Nütropenik Atakların İlk Kabulünde Alınan İdrar Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar**

<b>Mikroorganizmalar</b>	<b>Aile-Grup</b>	<b>Etken</b>	<b>n=35 (%)</b>
<b>Gram (+) kok</b>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. faecium</i>	5 (%14,3)
		<i>E. faecalis</i>	1 (%2,8)
<b>Gram (-) basil</b>	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	<i>E. coli</i>	14 (%40)
		<i>K. pneumoniae</i>	8 (%22,8)
		<i>E. cloacae</i>	2 (%5,7)
		<i>P. mirabilis</i>	2 (%5,7)
	Non-fermantatif	<i>P. putida</i>	1 (%2,8)
		<i>A. baumannii</i>	1 (%2,8)
		<i>S. maltophilia</i>	1 (%2,8)
<b>Toplam</b>			35 (%100)

Pnömoni tanısı konulan hastaların 26'sından balgam kültürü alınmış olup, 18 (%69,2) hastada normal üst solunum yolu flora üyesi üremesi gözlenirken, toplamda 8 (%30,8) hastada etken izole edilebildi. Bu etkenlerin dağılımı ve oranları tablo 4.7'de görülmektedir.

**Tablo 4.7. Balgam Kültüründen İzole Edilen Mikroorganizmalar**

<b>Mikroorganizma</b>	<b>n=8 (%)</b>
<i>A. baumannii</i>	2 (%25)
<i>Aspergillus</i> spp ( <i>A.fumigatus</i> ve <i>A.terreus</i> )	2 (%25)
<i>K. pneumoniae</i> (KPC) ve <i>A. baumannii</i>	2 (%25)
<i>K. oxytoca</i> (GSBL -)	1 (%12,5)
<i>E. faecium</i>	1 (%12,5)
<b>Toplam</b>	<b>8 (%100)</b>

Santral venöz kateteri olan hastaların 4'ünden kateter kültürü alınmış olup, bu hastaların 2'sinde kateter kültüründe üreme olmadı. 1 hastada MRKNS üremesi gözlenirken, diğer hastada ise MRKNS ve *E. faecium* üremesi gözlemlendi.

#### **4.6. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi:**

Hastaların febril nötropeni kriterlerini karşıladığı gün uygulanmakta olan profilaksiler incelendiğinde;

- Antifungal profilaksi;
  - ✓ Antifungal profilaksi almayan 82 hasta (%47,1),
  - ✓ Flukonazol profilaksisi alan 72 hasta (%41,4)
  - ✓ Posakonazol profilaksisi alan 13 hasta (%7,5)
  - ✓ Mikafungin profilaksisi alan 2 hasta (%1,1)
- Antiviral profilaksi;
  - ✓ Antiviral profilaksi almayan 93 hasta (%53,4)
  - ✓ Valasiklovir profilaksisi alan 74 hasta (%42,5)
  - ✓ Entekavir profilaksisi alan 4 hasta (%2,3)
  - ✓ Asiklovir profilaksisi alan 2 hasta (%1,1)
  - ✓ Tenofovir Alafenamid profilaksisi alan 1 hasta (%0,6)
- Fluorokinolon profilaksisi;
  - ✓ Fluorokinolon profilaksisi almayan 129 hasta (%74,1)
  - ✓ Siprofloksasin profilaksisi alan 45 hasta (%25,9)
- Trimetoprim-Sulfometaksazol Profilaksisi;

- ✓ Profilaksi almayan 134 hasta (%77)
- ✓ Profilaksi alan 40 hasta (%23) olduğu gözlemlendi.

**Tablo 4.8. Febril Nötropenik Hastalara Uygulanan Profilaksiler**

Profilaksi	Etkin Madde	n=174 (%)
<b>Antifungal profilaksi</b>	Flukonazol	72 (%41,4)
	Posakonazol	13 (%7,5)
	Vorikonazol	5 (%2,9)
	Mikafungin	2 (%1,1)
	Yok	82 (%47,1)
<b>Antiviral profilaksi</b>	Valasiklovir	74 (%42,5)
	Entekavir	4 (%2,3)
	Asiklovir	2 (%1,1)
	Tenofovir Alafenamid	1 (0,6)
	Yok	93 (%53,4)
<b>Fluorokinolon profilaksi</b>	Siprofloksasin	45 (%25,9)
<b>Trimetoprim-Sulfometaksazol Profilaksi</b>	Var	40 (%23)

#### 4.7. Febril Nötropeni Hastalarında Enfeksiyon Odakları:

Toplamda 174 febril nötropenik epizodun 68'inde (%29,5) nedeni açıklanamayan ateş (bilinmeyen) saptandı. Klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyonu olan atak sayısının 162 (%70,5) olduğu görüldü. Ancak bu 162 hastanın 36'sında birden çok tanı mevcuttu. Bu hastaların 41'inde (%17,8) pnömoni, 33'ünde (%14,3) üriner sistem enfeksiyonu, 35 hastada (%15,2) bakteriyemi, 11 hastada (%4,8) ÜSİ'ye sekonder bakteriyemi, 10 hastada (%4,3) anal apse/enfeksiyon, 11 hastada (%4,8) yumuşak doku enfeksiyonu, 8 hastada (%3,5) kateter enfeksiyonu saptanmıştır. Daha az sıklıkta olmak üzere 2 hastada (%0,8) diş apsesi, 2 hastada (%0,8) kandidemi, 2 hastada (%0,8) komplike intraabdominal enfeksiyon, 1 hastada (%0,4) zona zoster, 1 hastada (0,4) otitis media, 1 hastada (%0,4) olası invaziv fungal enfeksiyon, 1 hastada (%0,4) tanımlanamamış viral enfeksiyon, 1 hastada (%0,4) vajinal apse, 1 hastada (%0,4) şüpheli CMV enfeksiyonu ve 1 hastada (%0,4) brusellozis tanısı mevcuttu (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları**

Enfeksiyon Odakları	n=230 (%)
---------------------	-----------

<b>1.Nedeni Açıklanamayan Ateş</b>	68 (%29,5)
<b>2.Klinik Ya da Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış</b>	
<b>2.1. Yaygın görülen</b>	149 (%64,8)
Pnömoni	41 (%17,8)
Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ)	33 (%14,3)
Bakteriyemi	35 (%15,2)
ÜSİ'ye sekonder bakteriyemi	11 (%4,8)
Anal enfeksiyon/apse	10 (%4,3)
Yumuşak doku enfeksiyonu	11 (%4,8)
Kateter enfeksiyonu	8 (%3,5)
<b>2.2. Diğer (az sıklıkla görülenler)</b>	13 (%5,6)
<b>Toplam</b>	230 (%100)
36 atakta birden fazla tanı mevcut	

Pnömoni tanısı alan hastalar tek başına incelendiğinde; Bakteriyel pnömoni tanısı konulan 19 hasta mevcuttu. 16 hastada fungal pnömoni tanısı konulur iken, 6 hastada fungal ve bakteriyel pnömoni birlikte düşünüldü. Bu 16 hastanın 14'ü olası fungal pnömoni kategorisinde YÇBT ile tanı konulurken, 2 hastada mikrobiyolojik kanıt olarak *A. terreus* ve *A. fumigatus* üremesi oldu.

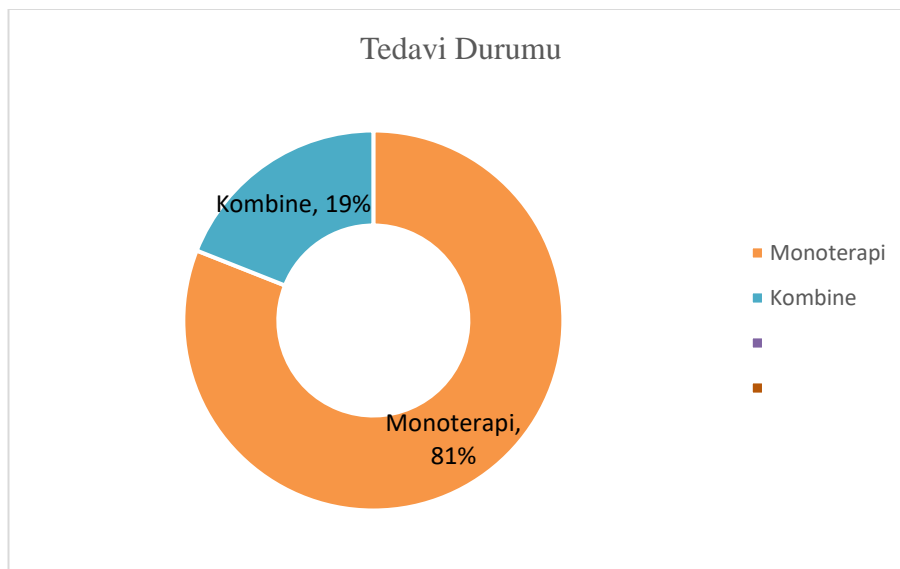
#### 4.8. Febril Nötropeni Hastalarında Tedavi:

Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde Piperasilin-Tazobaktam alan 116 hasta (%66,7) mevcuttu. Ardından Meropenem tedavisi alan 17 hasta (%9,8) var iken, Piperasilin-Tazobaktam + Teikoplanin tedavisi alan 11 hasta (%6,3), Meropenem + Teikoplanin tedavisi alan 10 hasta (%5,7), Piperasilin-Tazobaktam + Oseltamivir tedavisi alan 4 hasta (%2,3) ve 3 hastanın (%1,7) ise Meropenem ile birlikte Vankomisin tedavisi aldığı görüldü. 13 hasta (%7,5) ise farklı kombinasyon tedavileri uygulanmaktaydı (Tablo 4.10).

<b>Tablo 4.10. Ampirik Antibiyotik Tedavileri</b>	<b>n=174 (%)</b>
<b>Antibiyotik Kombinasyonları</b>	
Piperasilin-Tazobaktam	116 (%66,7)
Meropenem	17 (%9,8)
Piperasilin-Tazobaktam + Teikoplanin	11 (%6,3)
Meropenem + Teikoplanin	10 (%5,7)
Piperasilin-Tazobaktam + Oseltamivir	4 (%2,3)

Meropenem + Vankomisin	3 (%1,7)
Diğer	13 (%7,5)
<b>Toplam</b>	<b>174 (%100)</b>

Çalışmamızda kullandığımız tedavilerin değerlendirilmesi amaçlı bir diğer parametre ise, monoterapi alan hastalar ile metisilin dirençli antistafilokokal kombine tedavi alan hastaların durumunu gözlemlemektir. Buna göre;



- ✓ Monoterapi (Metisilin dirençli antistafilokokal tedavi almayan); 141 hasta (%81)
- ✓ Kombine tedavi (Metisilin dirençli antistafilokokal tedavi alan); 33 hasta (%19) mevcuttu.

#### 4.9. Febril Nötropenik Hastalarda İkincil Atak:

Çalışmamızda ateş yanıtı alınmış ve en az 48 saat ateşsiz takip edilen hastalarda ikincil ateşin görülmesinin prognoza etkisinin araştırılması planlandı. Bu anlamda; ikincil ateş görülen 62 hasta (%35,6), ikincil ateş görülmeyen 112 hasta

(%64,4) mevcuttu. İkinci ateş için geçen süre ortalama  $6,6 \pm 5,8$  gün olarak hesaplandı.

İkincil ateş gelişmesi sırasında alınan kan kültürleri incelendiğinde; 62 ikincil febril nütropeni atağın 57'sinde kan kültürü alınmış olduğu, 5'inden alınmamış olduğu gözlemlendi. 47 febril nütropenik atağı olan hastada (%82,5) kan kültüründe üreme olmadı, 6 hastada *K. pneumoniae* (KPC) üremesi, 2 hastada *Candida* spp. (1 hasta *C. glabrata*, 1 hasta *C. parapsilosis*), 1 hastada *A. baumannii*, 1 hastada ise *V. streptococcus* üremesi gözlemlendi.

İkincil febril nütropeni atağı sırasında alınan 51 idrar kültürünün; 44'ünde (%86,3) üreme olmadı. 3 hastada *candida* spp. (1'i *C. parapsilosis*, 1'i *C. albicans*, 1'i *C. glabrata*), 2 hastada *K. pneumoniae* (KPC), 2 hastada *E. faecium* üremesi gözlemlendi. Bu hastaların 11'inden idrar kültürü alınmamıştı.

**Tablo 4.11. Febril Nütropenik Hastalarda İkinci Atak Özellikleri** n (%)

İkinci ateşte kan kültürü	n (%)
	10 (%100)
<i>K. pneumoniae</i> (KPC)	6 (%60)
<i>Candida</i> spp.	2 (%20)
<i>A. baumannii</i>	1 (%10)
<i>V. streptococcus</i>	1 (%10)
İkinci ateşte idrar kültürü	7 (%100)
<i>Candida</i> spp.	3 (%42,8)
<i>K. pneumoniae</i> (KPC)	2 (%28,6)
<i>E. faecium</i>	2 (%28,6)

#### 4.10. Febril Nütropenik Hastalarda G-CSF ve ANS İlişkisi:

Febril nütropeni hastalarının ilk gün G-CSF alıp almaması ve ANS yükselmesi durumu değerlendirildi. ANS yükselmesi 4 ana başlıkta incelendi.

- ✓ 1-3 gün içerisinde  $ANS \geq 500 /mm^3$  olduğu hastalar
- ✓ 4-7 gün içerisinde  $ANS \geq 500 /mm^3$  olduğu hastalar
- ✓  $\geq 7$  günden sonra  $ANS \geq 500 /mm^3$  olduğu hastalar
- ✓ Takiplerinde  $ANS \geq 500 /mm^3$  sağlanamayan hastalar olarak sınıflandırıldı.

G-CSF alan hasta sayısı 60 (%34,5) olarak bulundu. 1-3 gün içerisinde ANS $\geq$ 500 /mm<sup>3</sup> olduğu hasta sayısı 61 (%36,3), 4-7 gün içerisinde ANS $\geq$ 500 /mm<sup>3</sup> olduğu hasta sayısı 47 (%28),  $\geq$ 7 günden sonra ANS $\geq$ 500 /mm<sup>3</sup> olduğu hasta sayısı 47 (%28) olup, takiplerinde ANS sayısı 500 /mm<sup>3</sup> üzerine hiç çıkamayan hasta sayısı 13 (%7,7) olarak bulundu. 6 hastanın yatış süresi 7 gün altında olduğundan ANS yükselmesi istatistiğine dahil edilmedi.

**Tablo 4.12. G-CSF Tedavisi ve ANS Yükselme Oranı**

	n (%)
<b>G-CSF Tedavisi</b>	
Var	60 (%34,5)
Yok	114 (%65,5)
<b>ANS Yükselmesi</b>	
1-3 gün	61 (%36,3)
4-7 gün	47 (%28)
$\geq$ 7 gün	47 (%28)
Yükselme yok	13 (%7,7)

#### 4.11. Febril Nötropenik Hastalarda MASCC ve SOFA Skorları:

Hastaların tedavi başında bakılan MASCC skorları medyan değerleri 23 (21-23) olarak, SOFA skorları medyan değerleri ise 4 (3-5) olarak hesaplandı. Toplamda 174 hastanın 40'ı (%22,9) yüksek riskli MASCC skoruna sahipti.

#### 4.12. Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Grubu Arasındaki Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması:

Hastaların 142 tanesinde (%81,5) mortalite gelişmezken, 32 tanesinde (%18,5) mortalite geliştiği gözlemlendi. Tablo 4.13'de mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen grupların karşılaştırılması ve P değerleri verilmiştir.

**Tablo 4.13. Febril Nötropenide Mortalite Gelişen Grup ile Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Demografik Özellikler**

Demografik Özellikler	Mortalite gelişen n=32 (%)	Mortalite gelişmeyen n=142 (%)	P değeri
<b>Yaş**</b>	63,8±13,1	52,5±16,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	15 (%46,8)	71 (%50)	0,902
Kadın	17 (%53,2)	71 (%50)	
<b>Ateş*</b>	38,4 °C (38,1- 38,6°C)	38,3 °C (38,2- 38,6°C)	0,600
<b>Ateş yanıt süresi (gün)**</b>	5,5±3,9	3,3±2,3	<b>0,008</b>
<b>Antibiyotik allerjisi</b>	1 (%3,1)	3 (%2,1)	0,560
<b>Kronik Hastalıklar</b>			
DM	8 (%25)	28 (%19,7)	0,505
HT	8 (%25)	38 (%26,7)	0,838
KRY	1 (%3,1)	12 (%8,4)	0,301
KOAH	3 (%9,3)	5 (%3,5)	0,153
Kronik hepatit B	2 (%6,2)	9 (%28,1)	0,985
KAH	5 (%15,6)	3 (%2,1)	0,153
<b>Tedavi sırasında kemoterapi</b>	11 (%34,3)	44 (%30,9)	0,710
<b>Postkemoterapi gün*</b>	11 (4-19)	8 (5-10,2)	0,366
<b>Yatış Gün*</b>	19,5 (7-26,7)	14 (10-19,2)	0,223

\*: medyan(quartiles), \*\*: mean ± SD

Mevcut veriler ışığında, mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 63,8±13,1 yıl, mortalite gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 52,5±16,4 yıl olarak bulundu. İstatiksel olarak fark anlamlı saptandı (p<0,001). Mortalite gelişen grupta erkek hasta oranı %46,8 iken, kadın oranı %53,2 idi ve istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p=0,902).

Mortalite gelişen grupta ateşin medyan değeri 38,4 °C bulunurken, mortalite gelişmeyen grupta ateşin medyan değeri 38,3 °C olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,600). Ateş yanıtı alınma süresi mortalite gelişen grupta 5,5±3,9 gün olup, mortalite gelişmeyen grupta 3,3±2,3 gün olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,008).

Mortalite gelişen 1 hastada antibiyotik allerjisi var iken, mortalite gelişmeyen 3 kişide antibiyotik allerjisi mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,560).

Mortalite gelişen ile mortalite gelişmeyen grup arasında kronik hastalıkların varlığı tek tek incelendiğinde; DM, HT, KRY, Kronik obstruktif akciğer hastalığı



(KOA), KAH ve Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu her iki grup açısından benzer dağılım göstermiş olup, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Febril nötropeni gelişmesi ile kemoterapi arasında ilişki incelendiğinde; mortalite gelişen grupta postkemoterapi gün medyan sayısı 11 iken, mortalite gelişmeyen olgularda postkemoterapi gün sayısı 8 olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,366$ ). Mortalite gelişen grupta febril nötropeni tedavisi alırken kemoterapi alma oranı %34,3 iken, mortalite gelişmeyen grupta bu oran %30,9 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,710$ ).

Hastaların yatış süreleri medyan değerlerine göre, mortalite gelişen grupta yatış süresi 19,5 gün, mortalite gelişmeyen hasta grubunda 14 gün olarak hesaplandı ve istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,223$ ).

#### **4.13. Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Grubu Arasındaki Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması:**

Mortalite gelişen 32 hasta ile mortalite gelişmeyen 142 hasta arasında klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırıldığı tablo 4.14’de verilmiştir.

**Tablo 4.14. Febril Nötropenide Mortalite Gelişen Grup ile Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması**

<b>Klinik özellikler</b>	<b>Mortalite gelişen n=32 (%)</b>	<b>Mortalite gelişmeyen n=142 (%)</b>	<b>P değeri</b>
Bilinç bulanıklığı	7 (%21,8)	2 (%1,4)	<b>&lt;0,001</b>
Hipotansiyon	10 (%31,2)	10 (%7)	<b>&lt;0,001</b>

Akut böbrek yetmezliği	12 (%37,5)	6 (%4,2)	<b>&lt;0,001</b>
Total parenteral nutrisyon	4 (%12,5)	5 (%3,5)	0,061
Mukozit	16 (%50)	40 (%28,1)	<b>0,029</b>
Santral venöz kateter	8 (%25)	11 (%7,7)	<b>0,010</b>
Juguler	4 (%12,5)	5 (%3,5)	
Port	4 (%12,5)	3 (%2,1)	
Subklavian	0 (%0)	2 (%1,4)	
Femoral	0 (%0)	1 (%0,7)	
Üriner Kateter	6 (%18,7)	2 (%1,4)	<b>&lt;0,001</b>

Febril nötropeni tanısı konulduğu gün hastaların klinik özellikleri incelendiğinde; mortalite gelişen grupta bilinç bulanıklığı olan hastaların oranı %21,8 iken, hipotansiyonu olan hastaların oranı %31,2, akut böbrek yetmezliği olan hastaların oranı %37,5 olarak bulundu ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ ). Total parenteral nutrisyon desteği alan hastalar ele alındığında mortalite gelişen grupta %12,5 iken, mortalite gelişmeyen olgularda %3,5 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,061$ ). Mortalite gelişen grupta mukozit görülme oranı %50 iken, mortalite gelişmeyen kolda mukozit görülme oranı %28,1 olarak gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,029$ ).

Mortalite gelişen grupta üriner kateteri olan hasta oranı %18,7 iken, santral venöz kateteri olan hasta oranı %25 olarak bulundu ve iki durum da istatistiksel olarak anlamlı idi. Mortalite gelişen kolda santral venöz kateteri olan 8 hastanın 4'ünde juguler kateter, 4'ünde port mevcuttu.

**Tablo 4.15. Febril Nötropenik Hastalarda Laboratuvar Özellikleri**

Başvuruda Laboratuvar Değeri	Mortalite gelişen (Medyan %25-75)	Mortalite gelişmeyen (Medyan %25-75)	P değeri
BK	670 /mm <sup>3</sup> (292-1667)	500 /mm <sup>3</sup> (147-1195)	0,083

ANS	85 /mm <sup>3</sup> (125-315)	100 /mm <sup>3</sup> (10-392)	0,727
CRP	136,5 mg/L (68,2- 196,5)	43,0 mg/ L (17,2-99)	<b>&lt;0,001</b>
PCT	0,72 ng/mL (0,28- 10)	0,12 ng/mL (0,06-0,30)	<b>&lt;0,001</b>

Hastaların başlangıç laboratuvar değerleri incelendiğinde; mortalite gelişen grupta başlangıç BK medyan değeri 670/ mm<sup>3</sup> iken, mortalite gelişmeyen grupta ise 500 /mm<sup>3</sup> olarak bulundu ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,083). Mortalite gelişen grupta medyan başlangıç ANS değeri 85 /mm<sup>3</sup> olarak bulunurken, mortalite gelişmeyen kolda 100 /mm<sup>3</sup> olarak gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,727). Mortalite gelişen grupta başlangıç CRP medyan değeri 136,5 mg/L, mortalite gelişmeyen grupta CRP değeri 43 mg/L olarak bulundu ve istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı fark vardı (p<0,001). Mortalite gelişen grupta başlangıç PCT medyan değeri 0,72 ng/mL olarak bulunurken, mortalite gelişmeyenlerde 0,12 ng/mL olarak bulundu ve istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı fark vardı (p<0,001). Hastaların başlangıç karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, mortalite gelişen grupta 8 hastada (%25) yüksek değer saptanırken, mortalite gelişmeyen grupta 34 hastada (%23,9) yüksek değer gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p=1,000). Mortalite gelişen grupta galaktomannan pozitifliği 5 hastada (%15,6) mevcut iken, mortalite gelişmeyenlerde 6 hastada (%4,2) pozitif olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0,008). Hastaların altta yatan malignitesi ve mortalite ile ilişkileri tablo 4.16'da verilmiştir.

**Tablo 4.16. Hematolojik Malignitelerin Mortalite İlişkisi**

Hematolojik Maligniteler	Mortalite gelişen	Mortalite gelişmeyen	P değeri
	n=32 (%)	n=142 (%)	
AML	13 (%40,6)	45 (%31,6)	0,447
NHL	7 (%21,8)	31 (%21,8)	1,000

MM	3 (%9,4)	29 (%20,4)	0,228
ALL	1 (%3,1)	19 (%13,3)	0,130
MDS	5 (%15,6)	11 (%7,8)	0,179
Diğer	3 (%9,4)	7 (%5)	

Hematolojik malignitelerin mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen grupları karşılaştırıldığında; mortalite gelişen gruplar incelendiğinde; hastaların %40,6'sı AML, %21,8'i NHL, %15,6'sı MDS tanısına, %9,4'ü MM, %6,2'si primer myelofibrozis, %3,1'i ALL ve %3,1'i ise bifenotipik lösemi tanısına sahipti. Mortalite gelişen grupta hematolojik malignite tanıları tek tek incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

**Tablo 4.17. Mortalite Gelişen İle Mortalite Gelişmeyen Grup Arasındaki Enfeksiyon Odakları**

Enfeksiyon odakları	Mortalite gelişen*		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=50	(%)	n=112	(%)	
Üriner sistem enfeksiyonu	7	14	26	23,2	0,624
Bakteriyemi	13	26	22	19,6	<b>0,003</b>
Üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemi	5	10	6	5,3	<b>0,031</b>
Bakteriyel pnömoni	9	18	10	8,9	<b>0,002</b>
Fungal pnömoni	8	16	8	7,2	<b>0,003</b>
Bakteriyel ve fungal pnömoni	2	4	4	3,6	0,305
Yumuşak doku enfeksiyonu	2	4	9	8	1,000
Kateter enfeksiyonu	2	4	6	5,3	0,641
Anal apse/enfeksiyon	2	4	8	7,2	1,000
Diğer tanıları	0	0	13	11,6	

\*Mortalite gelişen grupta 18 hastada birden fazla enfeksiyon tanısı mevcuttu

Tablo 4.17'de enfeksiyon odakları ile mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen gruplar arasındaki ilişki incelendi. Buna göre; mortalite gelişen grupta 7 hastada (%14) üriner sistem enfeksiyonu görülürken, mortalite gelişmeyenlerde 26 hastada (%23,2) üriner sistem enfeksiyonu gelişti ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,624).

Mortalite gelişen grupta 13 hastada (%26) bakteriyemi bulunurken, mortalite gelişmeyen grupta 22 hastada (%19,6) bakteriyemi gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,003$ ).

Mortalite gelişen grupta üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemisi olan (aynı etken) 5 hasta (%10) varken, mortalite gelişmeyenlerde 6 hasta (%5,3) mevcuttu ve bu fark istatistiksel anlamlı idi ( $p=0,031$ ).

Mortalite gelişen grupta 9 hastada (%18) bakteriyel pnömoni tanısı var iken, mortalite gelişmeyen 10 hastada (%8,9) bakteriyel pnömoni mevcuttu, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ).

Mortalite gelişen kolda 8 hasta (%16) sadece YÇBT ile olası fungal pnömoni tanısı alırken, mortalite gelişmeyen 8 hastada (%7,2) olası fungal pnömoni tanısı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,003$ ).

Mortalite gelişen kolda 2 hastada (%4) hem bakteriyel hem fungal pnömoni tanısı düşünülür iken, mortalite gelişmeyen 4 hastada (%3,6) hem bakteriyel hem fungal pnömoni tanısı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p=0,305$ ).

Mortalite gelişen grupta 2 hastada (%4) yumuşak doku enfeksiyonu gözlenirken, mortalite gelişmeyen 9 hastada (%8) yumuşak doku enfeksiyonu tanısı konuldu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1,000$ ).

Mortalite gelişen grupta 2 hastada (%4) kateter enfeksiyonu gözlenirken, mortalite gelişmeyen 6 hastada (%5,3) kateter enfeksiyonu vardı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p=0,641$ ).

Mortalite gelişen kolda 2 hastada (%4) anal enfeksiyon/apse var iken, mortalite gelişmeyen 8 hastada (%7,2) anal enfeksiyon olduğu gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1,000$ ).

Odak bulunamayan hastalar ile klinik ya da mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalar karşılaştırılmış olup tablo 4.18'de açıklanmıştır.

**Tablo 4.18. Nedeni Açıklanamayan Ateş ve Klinik ya da Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyonu Olan Hastalarda Mortalite**

	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=32	(%)	n=142	(%)	
Nedeni Açıklanamayan Ateş	3	9,3	65	45,7	<0,001
Klinik ya da Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyon	29	90,6	77	54,2	

Klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanan olgularda mortalite oranı %90,6 olarak görülmüş olup, mortalite gelişmeyen olgulara göre ileri düzeyde anlamlı olarak çıkmıştır ( $p<0,001$ ).

#### 4.14. Febril Nötropenik Hastaların Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Grupları Arasındaki Mikrobiyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması:

174 febril nötropeni epizodunda 131 atakta üreme gözlenmez iken, 8 hastadan kültür alınmamıştı. 35 febril nötropenik atakta elde edilen etkenlerin mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen gruplara göre mikrobiyolojik özelliklerinin dağılımı tablo 4.19’da verilmiştir.

**Tablo 4.19. Kan Kültüründe Üreyen Etkenlere Göre Mortalite Oranları**

Kan kültürü	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen	
	n=8	(%)	n=27	(%)
<i>E. coli</i>	1	12,5	8	29,6
MRKNS	1	12,5	7	25,9
<i>K. pneumoniae</i>	1	12,5	3	11,1
<i>P. aeruginosa</i>	1	12,5	2	7,4
<i>S. aureus</i>	0	0	3	11,1
<i>Enterococcus spp</i>	1	12,5	1	3,7
<i>V. streptococcus</i>	0	0	2	7,4
Diğer	3	37,5	1	3,7

Mortalite gelişen 32 hastanın, 3’ünden (%9,4) kültür alınmadığı tespit edildi. Mortalite gelişen hastaların 21’inde (%65,7) üreme gözlenmedi. Etkenlerin dağılımının tekli olduğu görüldü.

Mortalite gelişmeyen 142 hastanın 5'inden (%3,5) kültür alınmadığı tespit edildi. 110 hastada (%77,4) üreme olmadığı gözlemlendi. Üreme olan etkenlere bakıldığında ağırlıklı olarak *E. coli* ve MRKNS olduğu görüldü.

Kan kültüründe üreme durumları ve Gram özellikleri tablo 4.20'de verilmiştir.

**Tablo 4.20. Kan Kültüründe Üreme Özellikleri ve Mortalite İlişkisi**

Kan kültürü	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Üreme Yok	21	72,4	110	80,2	0,329
Üreme Var	8	27,5	27	19,8	
Gram (-)	6	75	13	50	0,257
Gram (+)	2	25	13	50	

\*Bir hastada polimikrobiyal üreme mevcut

Mortalite gelişmeyen ve mortalite gelişen grupların bakteriyemi ile ilişkisi incelendiğinde; mortalite gelişen grupta 8 hastada (%27,5) bakteriyemi var iken, mortalite gelişmeyen 27 hastada (%19,8) bakteriyemi mevcuttu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,329$ ). Toplamda 8 hastada kan kültürü alınmamış olduğu gözlemlendi.

Kan kültüründe üreme olan hastaların Gram özelliklerine göre karşılaştırıldığında ise; mortalite gelişen grupta %75 oranında Gram (-) mikroorganizma üremesi varken, mortalite gelişmeyen grupta Gram (-) boyanma özelliği %50 oranında idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,257$ ).

Mortalite gelişen ile gelişmeyen grupların idrar kültürlerinde üreme durumları tablo 4.21'de verilmiştir.

**Tablo 4.21. İdrar Kültürü ile Mortalite İlişkisi**

İdrar Kültürü	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Üreme var	9	37,5	24	19,6	0,066

Üreme yok	15	62,5	98	80,4	
Toplamda 28 hastadan kültür alınmamış					

Tablo 4.21'e göre incelendiğinde; mortalite gelişen grupta 9 hastada (%37,5) üreme var iken, mortalite gelişmeyen 24 hastada (%19,6) üreme gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,066$ ). Toplam 28 hastada idrar kültürü alınmadığı görüldü.

Febril nötropeni atağı olan hastalarda idrar kültüründe üreyen etkenlerin karşılaştırılması tablo 4.22'de verilmiştir.

**Tablo 4.22. İdrar Kültüründe Üreyen Etkenler ile Mortalite İlişkisi**

İdrar Kültürü	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen	
	n	(%)	n	(%)
<i>E. coli</i>	3	33,3	10	41,6
<i>Enterococcus spp</i>	3	33,3	3	12,5
<i>K. pneumoniae</i>	2	22,2	4	16,6
Diğer*	1	11,1	7*	29,1
*2 hastada iki etken mevcut				

Mortalite gelişen 32 hastanın idrar kültürleri incelendiğinde; 8'inde (%25) kültür alınmadığı gözlemlendi. 15 hastada (%46,9) üreme yok iken, 3 hastada *E. coli*, 3 hastada *Enterococcus spp*, 2 hastada *K. pneumoniae*, 1 hastada ise *E. cloacae* üremesi gözlemlendi.

Mortalite gelişmeyen 142 hastanın idrar kültürleri incelendiğinde; 20 hastadan (%14) kültür alınmadığı, 98 hastada (%69) üreme olmadığı gözlemlendi. 24 hastada üreme olduğu gözlemlendi. 10 hastada *E. coli*, 3 hastada *Enterococcus spp*, 4 hastada *K. pneumoniae* üremesi gözlemlendi. Daha az sıklıkla olmak üzere 2 hastada polimikrobiyal üreme, 1 hastada *P. putida*, 1 hastada *P. mirabilis*, 1 hastada *S. maltophilia*, 1 hastada *A. baumannii*, 1 hastada *E. cloacae* üremesi gözlemlendi.

Pnömoni tanısı almış febril nötropeni atağı olan hastaların mortalite gelişen ile gelişmeyen gruplara göre balgam kültüründe üreme durumları karşılaştırılması tablo 4.23'de verilmiştir.



**Tablo 4.23. Balgam Kültürü ile Mortalite İlişkisi**

Balgam Kültürü	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Üreme var	5	55,5	3	17,6	0,078
Üreme yok	4	44,5	14	82,4	

Mortalite gelişen grupta 5 hastanın (%55,5) balgam kültüründe üreme var iken, mortalite gelişmeyen 3 hastanın (%17,6) balgam kültüründe üreme gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,078$ ).

Kateter kültürü alınan hastalar incelendiğinde; toplamda 4 hastadan kateter kültürü alınmış olup, 2 hastada üreme gözlenmez iken, diğer 2 hastanın 1'inde MRKNS, 1'inde ise MRKNS ve *E. faecium* üremesi gözlemlendi. Mortalite gelişen grupta yalnızca 1 hastada üreme oldu.

#### 4.15. Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi ve Profilaksi Karşılaştırılması:

Febril nötropeni atağı olan hastalarda ampirik tedavide kullanılan ilaçların dağılımı tablo 4.24'de verilmiştir.

**Tablo 4.24. Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Tedavi Seçenekleri ve Mortalite İlişkisi**

Ampirik Antibiyotik Tedavileri	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen	
	n=32	(%)	n=142	(%)
Piperasilin-Tazobaktam	15	46,8	101	71,1
Meropenem	4	12,5	13	9,1
Piperasilin-Tazobaktam + Teikoplanin	2	6,3	9	6,3
Meropenem + Teikoplanin	6	18,7	4	2,8
Piperasilin-Tazobaktam + Oseltamivir	0	0	4	2,8
Meropenem + Vankomisin	2	6,3	1	0,7
Diğer	3	9,4	10	7,1

Tablo 4.25'de profilaksi alan hastalarda febril nötropeni atakları ile mortalite etkisi incelenmiştir.

**Tablo 4.25. Profilaksi Uygulanan Hastaların Mortalite ile İlişkisi**

Profilaksi	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=32	(%)	n=142	(%)	
Antifungal	14	43,7	78	54,9	0,327
Antiviral	12	37,5	69	48,5	0,327
Fluorokinolon	9	28,1	36	25,3	0,824
TMP-SMX	8	25	32	22,5	0,947

Mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplarda profilaksileri karşılaştırdığımızda; benzer gruplar olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

**Tablo 4.26. Metisilin Dirençli Antistafilokokal Tedavi Durumu**

Metisilin Dirençli Antistafilokokal Tedavi	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=32	(%)	n=142	(%)	
Var	13	40,6	20	14	<b>0,001</b>
Yok	19	59,3	122	86	

Febril nütropenik hastaların metisilin dirençli antistafilokokal tedavi kombinasyonu ile tedavi durumu incelendiğinde; mortalite gelişen kolda kombine tedavi alan hasta %40,6 iken, mortalite gelişmeyen grupta bu oran %14 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0,001).

#### 4.15. Febril Nütropenik Hastalarda İkincil Ateş ve Mortalite İle İlişkisi:

Febril nütropenik hastaların ateş yanıtı alındıktan sonra ikincil ateşinin olup olmaması ve bunun mortaliteye etkisi tablo 4.27’de görülmektedir.

**Tablo 4.27. İkincil Febril Nütropeni Atağı ve Mortalite İle İlişkisi**

İkincil febril nütropeni atağı	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=32	(%)	n=142	(%)	
İkincil ateş	19	59,3	43	30,2	<b>0,004</b>
İkincil ateşte kan kültürü	8	25	2	1,4	<b>&lt;0,001</b>

üremesi					
İkincil ateşte idrar kültürü üremesi	4	12,5	3	2,1	0,186

Mortalite gelişen grupta 19 hastada (%59,3) ikincil ateş gözlenirken, mortalite gelişmeyen 43 hastada (%30,2) ikincil ateş görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,004$ ). Mortalite gelişen grupta ikincil ateşe kadar geçen sürenin medyan değeri 7 gün (4-10), mortalite gelişmeyen kolda ise ikincil ateşe kadar geçen sürenin medyan değeri 4 gün (3-7) olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0,022$ ). İkincil ateşi olan hastaların kan kültürleri incelendiğinde; mortalite gelişen grupta 8 hastada (%25) kan kültüründe üreme olurken, mortalite gelişmeyen 2 hastada (%1,4) bakteriyemi gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ( $p<0,001$ ). İkincil ateşi olan hastaların idrar kültürlerine göre; mortalite gelişen grupta 4 hastada (%12,5) üreme gözlenirken, mortalite gelişmeyen 3 hastada (%2,1) üreme gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,186$ ).

Hastaların G-CSF tedavisi ve ANS yükselmesinin mortalite ile ilişkisi tablo 4.28'de görülmektedir.

**Tablo 4.28. G-CSF Tedavisi ve ANS Yükselmesi ile Mortalite İlişkisi**

G-CSF ve ANS	Mortalite gelişen	Mortalite gelişmeyen	P değeri
	n (%)	n (%)	
<b>G-CSF Tedavisi</b>			
Var	5 (%26,3)	54 (%55,6)	<b>0,037</b>
Yok	14 (%73,7)	43 (%44,3)	
<b>ANS Yükselmesi</b>			
Var	15 (%57,7)	141 (99,3)	<b>&lt;0,001</b>
Yok	11 (%42,3)	1 (%0,7)	

AML hastalığı olanların G-CSF alıp almama durumu bu istatistiğe dahil edilmedi. Mortalite gelişen grupta G-CSF tedavisi alan hasta oranı %26,3 iken mortalite gelişmeyen grupta bu oran %55,6 olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,037$ ).

Mortalite gelişen grupta %42,3'ünde ANS yükselmesi yokken, mortalite gelişmeyen grupta ANS yükselmesi olmayan hasta oranı %0,7 olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0,001$ ).

Hastaların febril nötropeni tanısı aldığı gün MASCC ve SOFA skorları hesaplandı ve tablo 4.29'da özetlendi.

**Tablo 4.29. Febril Nötropenik Hastalarda Skorlamalar ile Mortalite İlişkisi**

Skorlamalar	Mortalite gelişen		Mortalite gelişmeyen		P değeri
	n=32	(%)	n=142	(%)	
<b>MASCC skoru</b>					
<21	19	59,3	21	14,7	<b>&lt;0,001</b>
≥21	13	40,7	121	85,3	
<b>SOFA skoru</b>					
<4	5	15,6	57	40,1	<b>0,016</b>
≥4	27	84,4	85	59,9	

Mortalite gelişen kolda MASCC skoru <21 olan (yüksek riskli) hasta oranı %59,3 iken, mortalite gelişmeyen kolda %14,7 olarak bulundu ve istatistiksel ileri derece anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Mortalite gelişen hastalarda SOFA skoru ≥4 olan %84,4 hasta var iken, mortalite gelişmeyen kolda SOFA ≥4 hasta oranı da %59,9 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,016$ ).

Febril nötropeni atağı olan hastalarda tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda mortaliteye etki eden prognostik faktörlerin dağılımı ile ileri derecede anlamlı fark saptanan ( $p\leq 0,001$ ) faktörlerin oranları tablo 4.30'da verilmiştir.

**Tablo 4.30. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Faktörlerinin Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Model 1 (Modeldeki bağımsız değişken sayısı=1)**

Klinik ve Laboratuvar	Tekli lojistik regresyon analizi			Çoklu lojistik regresyon analizi		
	OR	OR %95	P	OR	OR %95	P

Verileri		Güven Aralığı	değeri		Güven Aralığı	değeri
Yaş	1,053	1.022-1.084	<b>0,001</b>	1.007	0.956-1.062	0.758
CRP	1,010	1,005-1,015	<b>&lt;0,001</b>	1.002	0.994-1.010	0.571
PCT	1,048	1.007-1.090	<b>0,020</b>			
İkinci ateş	3,365	1.526-7.422	<b>0,003</b>			
İkinci ateş süresi	1,089	0.986-1.201	0,091			
MASCC skoru	0,736	0.650-0.833	<b>&lt;0,001</b>	0.766	0.586-1.001	0.051
ARY	13,600	4.588-40.313	<b>&lt;0,001</b>	6.897	0.852-55.819	0.070
Bilinç bulanıklığı	19,600	3.848-99.843	<b>&lt;0,001</b>	0.480	0.026-8.846	0.621
Hipotansiyon	6,000	2.239-16.081	<b>&lt;0,001</b>	0.428	0.035-5.287	0.509
Mukozit	2,550	1.165-5.582	<b>0,019</b>			
Galaktomannan pozitifliği	6,786	1.831-25.154	<b>0,004</b>			
Santral venöz kateter	3,970	1.447-10.892	<b>0,007</b>			
Üriner kateter	16,154	3.090-84.461	<b>0,001</b>	13.920	1.305-148.487	<b>0.029</b>
DM	1,357	0.551-3.340	0,501			
Fungal pnömoni	5,583	1.911-16.309	<b>0,002</b>			
Bakteriyel pnömoni	5,165	1.893-14.090	<b>0,001</b>	6.760	1.263-36.191	<b>0.026</b>
<b>Klinik ve Laboratuvar Verileri</b>	<b>Tekli lojistik regresyon analizi</b>			<b>Çoklu lojistik regresyon analizi</b>		
	<b>OR</b>	<b>OR %95 Güven Aralığı</b>	<b>P değeri</b>	<b>OR</b>	<b>OR %95 Güven Aralığı</b>	<b>P değeri</b>
Bakteriyemi	3,732	1.612-	<b>0,002</b>			

		8.638				
Üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemi	4,198	1.195-14.748	<b>0,025</b>			
ANS yükselme olmaması	103,400	12.471-857.305	<b>&lt;0,001</b>	245.697	20.613-2928.594	<b>&lt;0,001</b>
G-CSF kullanılmayan	3,516	1.174-10.531	<b>0,025</b>			
Klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon	8,160	2.376-28.020	<b>0,001</b>	2.516	0.351-18.023	0.358

Bu sonuçlara göre mortaliteye etki eden prognostik faktörlerden; ikincil ateşi olan hastaların, olmayanlara göre mortalite riski 3,3 kat daha yüksekti. MASCC skorunun 1 birim artmasının mortaliteyi 1,35 kat azalttığı gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite 13,6 kat yüksek iken, bilinç bulanıklığı olan hastalarda 19,6 kat, hipotansiyonu olanlarda 6 kat, mukoziti olan hastalarda 2,5 kat yüksek olduğu görüldü. Febril nötropeni anında santral venöz kateteri olan hastalarda mortalite 3,9 kat daha yüksek bulunurken, üriner kateteri olan hastalarda bu oran 16,1 kat saptandı. Bakteriyemi tanısı olan hastaların mortalite riski 3,7 kat artarken, üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemisi olan hastaların mortalite riskinin 4,1 kat arttığı gözlemlendi. Bakteriyel pnömoni tanısı alan hastalarda mortalite riski 5,1 kat artarken, olası fungal pnömoni tanısı alan hastalarda mortalite 5,5 kat daha fazla görüldü. Klinik ya da kanıtlanmış enfeksiyon tanısı alan hastaların mortalite riski 8,1 kat artmış olarak bulundu. Galaktomannan pozitifliği olan hastalarda mortalite 6,7 kat daha fazla saptandı. AML hastaları hariç olmak üzere, G-CSF tedavisi almayan hastalarda mortalite riski 3,5 kat artmış olarak bulundu. ANS yükselmesi olmayan hastaların mortalite riski 103,4 kat artmış olarak gözlemlendi.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz için, ileri derecede anlamlı bulunan risk faktörleri değerlendirmeye alındığında, bakteriyel pnömoninin mortaliteyi 6,7 kat arttırdığı, üriner kateter uygulamasının 13,9 kat arttırdığı ve ANS yükselmesinin bir haftayı geçmesine rağmen olmamasının mortaliteyi 245,6 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı.

## 5. TARTIŞMA

Febril nütropeni, enfeksiyon hastalıkları acillerinden biri olup, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyonların hemen hemen tek belirtisi ateş olabilir. Özellikle ileri yaş hastalarda

daha çok olmak üzere mental durum değişikliği, hipotansiyon, hipoksi ve benzeri bulgular da enfeksiyon belirtileri arasında sayılabilir. Hastaların nötrofil fonksiyonlarının niteliksel ve niceliksel yetersiz olması nedeniyle tipik inflamasyon belirti ve bulguları sergilenmemektedir. Bu nedenle hızlı tanı konulması, olası enfeksiyon odaklarından uygun kültürler alınıp ampirik tedavinin hızlı başlanması ile ölümler engellenebilmektedir.

Çalışmamızda bu hastaların başvuru klinik ve laboratuvar durumları ile prognostik faktörleri belirlemek amaçlandı. Bu faktörleri belirlerken hastaların başlangıç klinik ve laboratuvar durumları ile var ise enfeksiyon odağı dikkate alınarak, ampirik tedavide geniş spektrumlu bakterisidal ajanlar tercih edilmelidir. Rosa R. G. ve arkadaşlarının 307 febril nötropenik hastada antibiyotik tedavi başlanma süresi ve mortalite ilişkisi adlı çalışmasında her 1 saatlik gecikmenin mortaliteyi %18 arttırdığı sonucuna ulaşmış ve 30 dakika içerisinde ampirik tedavinin başlanması gerektiğine dikkati çekmiştir [8]. Hastanemizde Kartal Y. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tedavi modifikasyonu gereken hastaların mortalite riskinin 33,6 kat artmış olduğu görülmüştür [66]. Ampirik tedavide başarılı olmak ve tedavi modifikasyonu gerçekleştirmeden klinik ve laboratuvar yanıt alınması mortaliteyi azaltmak açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda 174 febril nötropeni atağı takip edilmiş olup mortalite oranı %18,2 olarak bulundu. Weerasubpong ve arkadaşlarının nötropeninin sağ kalım üzerine etkisi çalışmasında 50 hastada mortalite oranını %28 olarak bulmuştur [67]. González-Barca E. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bakteriyemisi olan 438 febril nötropenik atağın mortalite ve prognostik faktörlerinin incelendiği çalışmada mortalite oranı %24,4 olarak bulunmuştur [68]. Toplamda 41,779 hasta üzerinde çalışılan ve ABD’de 115 merkezin verilerinin incelendiği febril nötropenik hastalarda morbidite ve mortalite adlı çalışmada mortalite %9,5 olarak bulunmuştur [69]. Seyman D. ve arkadaşlarının Antalya’da yapmış olduğu 57 febril nötropeni atağını içeren bir çalışmada mortalite oranı %8,6 olarak bulunmuştur [70]. Literatür ile kıyaslandığında mortalite oranlarımızın benzerlik göstermekte olduğu görülmüştür. Bu oranlarda dikkati çeken, enfeksiyon odağı saptanabilen hasta grubunda orantısız olarak daha yüksek mortaliteler görüldüğüdür.



Çalışmamızda mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırılmış olup, mortalite gelişen grupta yaş ortalaması yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Mortalite gelişenlerde yaş ortalaması  $63,8\pm 13,1$  idi. Buna karşın cinsiyetlerde erkek ve kadın oranı yakın olup gruplar benzerlik göstermiştir, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Seok Kim ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı çok merkezli bir çalışmada 50 yaş üzeri hastaların kötü prognoz gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu çalışmada erkek kadın cinsiyetlerin dağılımı benzerlik göstermiştir [71]. Simge ve arkadaşlarının yapmış olduğu Gram (-) bakteriyemilerde mortalite adlı çalışmasında 95 hasta incelenmiş ve mortalite gelişen grupta yaş ortalamasının 59,5 yıl olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır [72]. Literatürde de yaş ile birlikte artan mortaliteye dikkat çekilmiş olup, bu durumun hem ileri yaş ile birlikte azalan immünitinin hem de kronik hastalıkların artması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı ileri yaş ve steroid kullanan hastalarda ateş olmaması nedeniyle de febril nötropeni tanı kriterleri sağlanamamış olup, bu hastaların mortalitesinin aslında daha da yüksek olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda hematolojik tanılar ile mortalite karşılaştırılmış olup benzer gruplar olduğu gözlenmiştir. Penack ve arkadaşlarının nötropenik hastaların kan dolaşım enfeksiyonları adlı çalışmasında %61’inde AML, %9’unda ALL ve %30 hastada NHL saptanmıştır [73]. Mario ve arkadaşlarının yapmış olduğu kan dolaşım enfeksiyonu olan hematolojik maligniteli hastaların mortalitesi ile ilgili çalışmada, mortalite gelişen hastaların yaklaşık %40’ını AML tanılı hastalar, %25’ini NHL, %13,6’sını MM tanılı hastalar oluşturmaktadır [74]. G. T. Bird ve arkadaşlarının 2012 yılında 199 hasta ile yapmış olduğu mortalite çalışmasında hematolojik malignitelerin mortalite ve prognoza etkisi olmadığını göstermiştir [75]. Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişen grubun %40,6 AML, %21,8 NHL, %15,5 MDS, %5 ALL ve %9,4 MM tanıları oluşturmaktaydı. Hematolojik tanılar ile mortalite arasında doğrudan ilişki bulunmamasına karşın, mortalite gelişen hastaların neredeyse yarısını AML tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Ardından NHL ve MDS tanıları da mortalite oranları ile dikkat çekmekteydi.

Hematolojik maligniteli hastaların eşlik eden komorbid durumları incelendiğinde; Tseveldorj ve arkadaşlarının nötropenik hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada komorbiditesi olan hastaların tedavi başarısını etkilemediği

sonucuna varılmıştır [76]. Yine Eun Jin Kim ve arkadaşlarının *S. maltophilia* bakteriyemisinde mortalite ile ilgili yapmış olduğu çalışmada DM, HT, KRY, KAH gibi komorbiditesi olan hastaların mortalite ile ilişkisi incelenmiş ve sonuç olarak istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır [77]. Bizim çalışmamızda da mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplarda komorbiditesi olan hastalarda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun çalışmamıza avantajı; hastaların başlangıçta eşit komorbiditeye sahip olması ve esas mortaliteye etkili faktörlerin bulunması açısından anlamlıdır. Ancak mortalite gelişen grupta DM tanısı olan ya da HT tanısı olan hastaların oranı %25 olarak bulundu. İstatistiksel anlamlı fark çıkmasa da DM ya da HT tanısı mortalite gelişen grupta daha sıklıkla.

Offidiani M. ve arkadaşlarının pnömoni tanısı alan nötropenik hastalarda risk değerlendirilmesi adlı çalışmasında ateş değeri 39 °C altı ve üstü olarak incelenmiş olup, mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır [78]. Bizim çalışmamızda da ateşin medyan değeri mortalite gelişen grupta 38,4 °C bulunmuş olup, mortalite gelişmeyen gruba göre anlamlı fark görülmemiştir. Klinik gözlemler sonucunda özellikle  $\geq 65$  yaş hastaların ya da kardiyopulmoner komorbiditesi olan hastaların ateş yükselmesi ile birlikte bozulan vital bulguları ve mental durum değişiklikleri nedeniyle en yüksek ateş pikinin beklenemediği görülmüştür. Bu hastaların ateş kriterleri sağlandıktan sonra antipiretik tedavi ile ateşinin düşürüldüğü görülmüştür. Ayrıca yine yaşlı hastaların ateş cevabının iyi olmaması da bir diğer neden olarak düşünülebilir. Mukoyama ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası febril nötropeniye giren AML hastalarının başlangıç antibiyoterapisine yanıt değerlendirildiği çalışmasında ateş yanıt süresi medyan değeri 7 gün olarak hesaplanmıştır [79]. Yine aynı şekilde Rajendranath ve arkadaşlarının yüksek riskli nötropeni hastalarında sonuçların incelendiği bir çalışmada da ateş yanıtının alınma medyan süresi 7 gün olduğu gözlenmiştir [80]. Wong ve arkadaşlarının yapmış olduğu hematolojik malignite ile solid organ tümörü olan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada ateş yanıt süresi medyan değeri 3 gün olarak hesaplanmıştır [81]. Bizim çalışmamızda mortalite gelişen grupta ateş yanıt ortalama süresi  $5,5 \pm 3,9$  olarak, mortalite gelişmeyen kolda ise  $3,3 \pm 2,3$  olarak gözlemlendi ve istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Özellikle ateş yanıtının 48-72. saatte alınmadığı hastalarda ampirik başlanan tedavinin tekrar gözden geçirilmesi, kültür

pozitifliklerinin/sinyallerinin yakın takibi ve tedavi modifikasyonu yapılması gerekliliği sonucuna ulaşılabilir.

Kemoterapi ile febril nötropeni ilişkisi incelenmiş olup, mortalite gelişen kolda postkemoterapi medyan süresi 11 gün olarak bulunmuş, mortalite gelişen ve gelişmeyen kolda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Ko H. F. ve arkadaşlarının postkemoterapi febril nötropeni ile acile başvuran hastalarda yaptığı çalışmada ise bu sürenin ortalama 12 gün olarak bulunmuş olduğu görülmektedir [82]. Literatürde de kemoterapi sonrası 8-14 gün arasında nötropeni geliştiği bildirilmektedir ve enfeksiyonlar için en riskli dönem olarak da kabul edilebilir.

Schelenz ve arkadaşlarının febril nötropenik hastalarda yapmış olduğu çalışmada hastane yatış süresi ortalama 9,2 gün olarak bulunmuş olup bu sürenin medyan değeri bizim çalışmamızda mortalite gelişen kolda 19,5 gün olarak bulunmuştur [83]. Garcia Carboneo ve arkadaşlarının G-CSF alan ve kontrol grubu ile yapmış olduğu yüksek riskli febril nötropenik hastaların karşılaştırılmasında ortalama hastane yatış süresi 7 gün olarak bulunmuştur [84]. Horasan ve arkadaşlarının Mersin Üniversitesinde bakteriyemi ile seyreden febril nötropenik hastaların mortalite faktörlerinin araştırıldığı çalışmada ortalama hastane yatış süresi 27,4 gün olarak bulunmuştur [85]. Bizim çalışmamızda hastane yatış sürelerinin literatür verilerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak, toplamda 55 hastanın febril nötropeni tedavisi alırken bir sonraki kemoterapi döngü zamanının gelmiş olması ve toplamda 62 hastada ikincil ateşin ortaya çıkmış olması düşünülmüştür.

Hong ve arkadaşlarının akut lösemili hastalarda prognostik faktörleri değerlendirdiği çalışmada mortalite gelişen grupta %21,4 oranında hipotansiyon olduğu görülmüştür [86]. González-Barca E. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bakteriyemi ile seyreden nötropenik hastalardaki çalışmasında hipotansiyonu olan hastaların %76'sının ölüm ile sonuçlandığı sonucuna ulaşılmıştır [68]. Ülkemizde Gencer ve arkadaşlarının yapmış olduğu febril nötropenik hastalarda prognostik faktör adlı çalışmasında mortalite gelişen kolda %44 oranında hipotansiyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır [87]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde mortalite gelişen grupta %50 oranında hipotansiyon görüldü ve hipotansiyonu olan hastaların mortaliteyi 6 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı. Tumberello ve arkadaşlarının febril

nötropenik hastalarda prognostik faktörler çalışmasında mortalite gelişen grupta %54 oranında santral venöz kateter görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiş, yine bu çalışmada mortalite gelişen kolda akut böbrek yetmezliği %29,5 bulunurken hipotansiyon %9 oranında ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur [74]. Mokart ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde nötropenik hastaların mortalitesinin değerlendirildiği çalışmada akut böbrek yetmezliği mortalite gelişen kolda istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ancak bu konuda açıklayıcı bir görüş olmadığı görülmüştür [88]. Lanoix ve arkadaşlarının febril nötropenik akciğer kanseri hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada başlangıçta bilinç durum değişikliği ile başvuran hastalar arasında antibiyoterapi yanıtı açısından anlamlı fark görülmemiştir [89]. Kanafani ve arkadaşlarının bakteriyemisi olan febril nötropenik hastalarda yapmış olduğu çalışmada bilinç bulanıklığı gelişmesinin mortaliteyi 21,2 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır [90]. Çalışmamızda başlangıçta bilinç bulanıklığı, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği mortalite ile ilişkili olarak bulundu ve mortaliteyi sırasıyla 19,6 kat, 6 kat ve 13,6 kat arttırdığı gözlemlendi. Bir çok ulusal, uluslararası literatür verilerinde benzer bulgulara rastlandı. Sepsisin komponentlerinden olan bu bulguların mortalitede yüksek ve anlamlı çıkması beklenen sonuçtur. Ayrıca bu bulgular SOFA ve MASCC skorlarının da değişkenlerindedir.

İnvaziv girişimlerin mortalite üzerine risk durumları incelendiğinde; González-Barca E. ve arkadaşlarının aynı çalışmasında mortalite ile sonuçlanan hastaların %12'sinde santral venöz kateter kullanımı olduğunu göstermiştir [68]. Nucci ve arkadaşlarının Brezilya'da yapmış olduğu mortalite çalışmasında santral venöz kateteri olan hastaların %56'sının mortalite ile sonuçlandığı ve istatistiksel anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır [91]. Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalarda mortalite isimli çalışmada üriner kateter uygulanmasının mortaliteye etkisi olmadığı bulunmuştur [77]. Garcia-Vidal ve arkadaşlarının yaptığı akut lösemili hastalarda mortalite faktörleri çalışmasında mukozit saptanma oranı %6,9 oranında mortalitede anlamlı olarak çıkmıştır [92]. Ülkemizden yapılan Demiraslan ve arkadaşlarının *S. maltophilia* enfeksiyonlarının mortaliteye etkisi çalışmasında mortalite görülen hastalarda mukozit oranı %36 olarak görülmesine karşın anlamlı ilişki görülmemiştir [93]. Bizim çalışmamızda

mortalite gelişen kolda mukozit oranı %28,6 olarak bulunurken mortaliteyi 2,5 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı, santral venöz kateter mortaliteyi 3,9 kat arttırırken, üriner kateterin mortaliteyi 13,9 kat arttırdığı görüldü. Cilt ve mukozamız vücudumuzun ilk ve en büyük savunma hattı olup, bu bariyerlerin ortadan kalkması ya da invaziv işlemler sonucunda bu bariyerlerin ve savunma sistemlerinin zayıflatılması mikroorganizma girişini kolaylaştıran etkenlerdir. Nötropenik hastalarda lökositlerin hem niteliksel hem de niceliksel olarak yetersiz olması da bakteriyemileri kaçınılmaz hale getirmektedir. Bu sebeple nötropenik hastalara yapılacak her invaziv girişim yarar-zarar oranına göre iyi hesaplanarak yapılmalı, invaziv girişim endikasyonu bittiğinde en kısa sürede yabancı cisimler vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Bizim çalışmamızda üriner kateter uygulamasının mortalite üzerine etkisi ileri derecede anlamlı görülmüştü. Ancak toplamda 8 hastada febril nötropeni tanı anında üriner kateter mevcut olup, bu sayının yetersiz olması nedeniyle risk faktörü olarak kabul etmenin tartışmalı olduğu düşünöldü. Ayrıca hastaların üriner kateter ihtiyacı olması klinik tablonun ağır olduğunu da gösterebilir. Bundan dolayı kateter kullanım endikasyonunun ağır klinik tablo göstergesi olabileceği unutulmamalıdır.

Hii ve arkadaşlarının Taiwan’da 209 Kandidemi tanısı alan hastalarda yapmış olduğu risk faktörleri çalışmasında TPN alan hastalarda mortalite oranı 3,5 kat arttığını göstermiştir [94]. Ancak bizim çalışmamızda mortalite gelişen grupta TPN oranı %12,5 olarak görölmüş olup mortalite gelişmeyen kolda %3,5 olarak bulunmuştu ve istatistiksel anlamlı fark görölmemişti. TPN alan grupta kaç hastada *Candida* enfeksiyonu olduğu ve bunların kaçının mortalite ile sonuçlandığının araştırılması daha doğru olacaktır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Febril nötropeni hastalarında laboratuvar değerleri incelendiğinde; Massaro ve arkadaşlarının hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda mortalite gelişen kolunda başlangıç CRP değeri 132 mg /L olarak saptanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmuş iken PCT değeri mortalite gelişenlerde ortalama 0,77 ng/mL olarak bulunmuş ancak anlamlı fark görölmemiştir [95]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar göröldü, mortalite gelişen kolda CRP değeri 136 mg/L iken, PCT değeri 0,72 ng/mL olarak bulundu ve hem CRP hem PCT yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı farkı mevcuttu. Fakat CRP ve PCT değerlerinin enfeksiyon odaklarına,

lokalize veya sistemik enfeksiyon durumlarına göre incelenmemesi bizim çalışmamızın eksikliği olarak göze çarpmaktadır. Özellikle de literatürde PCT'nin sistemik ve lokalize enfeksiyonlardaki farkları göze çarpmaktadır. Osmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite gelişen grupta ANS ortalama değeri 127 /mm<sup>3</sup> olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır [96]. Link ve arkadaşlarının febril nötropenik hastalarda antibiyoterapi ile yükselen, stabil seyreden ya da düşen BK sayıları karşılaştırılmış ve stabil seyreden ya da düşüş gösteren kolda mortalite anlamlı bulunmuştur [97]. Ancak bizim çalışmamız ile literatürdeki araştırmalar bu konularda ters düşmektedir. Çalışmamızda mortalite gelişen grupta medyan ANS değeri 85/ mm<sup>3</sup> olmasına rağmen, mortalite gelişmeyen kolda 100/ mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, yine BK sayılarının medyan değerlerinde de istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçları homojen dağılım göstermeyen laboratuvar verileri ile açıklamak mümkündür. Çalışmamızda başlangıç ANS değerleri 500/ mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan hasta sayısı literatüre oranla görece fazla olduğundan bu sonucun elde edildiğini düşünmekteyiz. Özellikle KML, KLL tanıları olan hastalardaki yüksek BK sayıları da BK'daki istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı durumunu açıklayabilir. Diğer çalışmalardan yüksek hücre sayıları olan hastalar dahil edildiği için olabilir.

Ülkemizden Calik Basaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu febril nötropenik hastalarda mortalite çalışmasında nedeni açıklanamayan ateş oranı %34 olarak bulunmuşken, klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış odakta bu oran toplamda %66 olarak saptanmış. Bakteriyemi gelişen hastalarda mortaliteyi 6,1 kat arttığı gözlenmiştir [98]. Hastanemizden yapılan Kartal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise mortalite gelişen grupta klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon oranı %62,5 olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark gözlenmiş, bakteriyemisi olan hastaların mortaliteyi 2,4 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır [66]. Ülkemizde yapılan Sacar ve arkadaşlarının febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi çalışmasında, nedeni bilinmeyen ateş oranı %35,5 olarak saptanmışken, %64,5 oranında klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon olarak görülmüştür [99]. Bizim çalışmamızda da klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon oranı %54,2 olarak bulunmuş ve mortaliteyi 8,1 kat arttırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda bakteriyemisi olan hastaların mortaliteyi 3,7 kat

arttırdığı, üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemisi olan hastaların 4,1 kat, bakteriyel pnömoninin 6,7 kat, fungal pnömonin ise mortaliteyi 5,5 kat arttırdığı gözlemlendi. Mokart ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde nütropenik hastalarla yapmış olduğu çalışmada bakteriyel pnömoni ve invaziv pulmoner aspergillozisin mortalite üzerine anlamlı farkı gözlenirken, üriner sistem enfeksiyonu ile mortalite arasında anlamlı fark görülmemiştir [88]. Özellikle bakteriyemi ve pnömoni tanıları alan hastaların mortalitesi hem bizim çalışmamız da hem de literatüre bakıldığında oransal olarak yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı gözükmemektedir. Üriner sistem enfeksiyonu bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı gözükmemiştir, hastalarımızın %66,7'sinde başlangıç tedavinin Piperasilin-tazobaktam olması ve bu tedavinin de üriner sistem enfeksiyonu için iyi bir seçenek olması nedeniyle üriner sistem enfeksiyonunun mortalitede istatistiksel anlamlı gözükmediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda bakteriyemilerin Gram özelliklerine göre incelendiğinde; Gram (-) kan kültürü üremeleri ile Gram (+) kan kültürü üremeleri arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sacar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Gram (+) ile Gram (-) kan kültürü üremeleri arasında mortalite açısından fark bulunmaz iken, Kara Ali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da Gram (+) mikroorganizmalarda mortalite istatistiksel anlamlı bulunmamıştır [99, 100]. Gram (+) mikroorganizmaların genel olarak infektivitesinin düşük olması bu durumu açıklayabilirken, Gram (-) patojenlerin özellikle karbapenemaz üreten suşlarında tedaviye direnç ve mortalite yüksek oranda gözükmemektedir. İlk ateş görüldüğünde karbapenemaz üreten Gram (-) mikroorganizmalara çok sık rastlanmamaktadır, bu suşlar özellikle tedavi altında iken karbapenem grubu antibiyotiklere direnç kazanılması sonrası daha çok ikincil febril nütropeni atağında karşımıza çıkmaktadır.

Vardakas ve arkadaşlarının febril nütropenik hastalarda ampirik tedavide glikopeptid antibiyotiklerin rolü isimli randomize kontrollü meta analizinde, glikopeptid tedavisi ile başlanan grupta tedavi başarısı 1,6 kat arttığı gözlenmiş ancak mortaliteye bakıldığında her iki grupta da benzer olduğu gözlenmiştir [101]. Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişen grupta metisilin dirençli antistafilokokal tedavi alan hasta oranı %40,6 iken, mortalite gelişmeyen grupta %14 olarak bulunmuş olup, glikopeptid tedavisi eklenmesinin mortaliteyi arttırdığı gibi yanlış bir

sonuca varılabilir. Oysaki başlangıçta glikopeptid tedavi endikasyonları olan hastalara başlandığı ve bu hastaların başlangıçta mortalitesinin yüksek olabileceği sonucu düşünülmüştür. Randomize seçilmeyen ve başlangıçta glikopeptid tedavi endikasyonları olan hastalara (hipotansiyon, kateter enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni vb.) bu tedavi kombinasyonlarının başlanmış olması ile açıklanmaktadır.

Garnica ve arkadaşlarının 329 nötropenik epizod ile yapmış olduğu çalışmada siprofloksasin profilaksisi alan grupta nötropenik ateş daha az görülmesine rağmen mortalitede iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir [102]. Bizim çalışmamızda da mortalite gelişmesinde istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüş olup, bakteriyemi farkları ve hastane yatış süresi kısaltma açısından çalışmamızın yetersiz olduğu görülmüştür.

Akova ve arkadaşlarının yapmış olduğu febril nötropenik hastalarda ikincil atakların incelenmesi çalışmasında, ikincil atak gelişenlerin mortalitesinin 4 kat arttığı gözlenmiş, ikincil atağa kadar geçen süre medyan değeri 10 gün, mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon oranı %20 bulunmuştur [103]. Bizim çalışmamızda ise ikincil ateşi olan hastalarda mortalite 3,3 kat artarken, ikincil ateşe kadar geçen süre 7 gün bulundu ve ikincil ateşi olan hastalarda bakteriyemi gelişmesi mortalite gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı idi. İkincil ateş görülen hastalarda genellikle başlanan ampirik tedaviye dirençli mikroorganizma, farklı bir etken ya da hastane kökenli çoklu antibiyotik direnci olan bakterilerle sık karşılaşılmaktadır. Özellikle de karbapenemaz üreten Gram (-) bakteriyemilerin bu anlamda ikincil ateşte daha ön plana çıktığı bizim çalışmamızda da görülmektedir. Bu nedenle de hastaların tedavileri daha güç olurken mortalitesi yüksek seyretmektedir. Bizim çalışmamızda ikincil ateşi olan hastalardan izole edilen etkenler incelendiğinde; 6 hastada karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*, 2 hastada *Candida* spp, 1 hastada *A. baumannii* üremesi gözlenmiş olup bu durum bizim teorimizi desteklemektedir.

Darmon ve arkadaşlarının nötropeni süresi ve mortalite üzerine yapmış olduğu çalışmada, G-CSF tedavisi alan grup ile almayan grup arasında nötropeni üzerine etkisi araştırılmış olup, G-CSF tedavisi alan hastada nötropeniden çıkma oranı daha yüksek olmasına rağmen mortalitede istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır [104]. Osmani ve arkadaşlarının febril nötropenik hastalarda G-CSF



kullanımının sonuçları ile ilgili çalışmada, ANS'nin ortalama yükselme süresini 6,3 gün olarak bulmuş,  $\geq 50$  yaş ve üzeri hastalarda mortalitenin 2,7 kat daha fazla olduğu, ANS  $\leq 100$  olan hastaların mortalitesinin 4,3 kat fazla olduğu, yine mortalite gelişenlerin %66,7'sinde ANS yükselmesinin olmadığını gözlemlemiştir [96]. Bizim çalışmamızda ise; AML tanılı hastaların çıkarılarak yapıldığı analizde mortalite gelişen grubun G-CSF tedavisi almadığı gözlemlendi ve mortalite gelişimini 3,5 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı. Bu gruptan AML tanısının çıkarılmasının nedeni ise AML tanılı hastalarda bir kemoterapi protokolü dışında G-CSF tedavisi almadığı için mortalite oranlarını etkilememesinin amaçlanmasıdır. Her ne kadar bizim çalışmamızda AML tanısı alanlar ile mortalite arasında ilişki saptanmasa da mortalite gelişen 32 hastanın 13'ü (%40,6) AML tanısına sahipti ve bu nedenle de G-CSF tedavisinde AML tanılı hastalar dahil edilmedi. Bu durumun tek başında G-CSF tedavisi ile açıklanamayacağı düşünüldü. G-CSF tedavisi ile ANS iyileşmesinin arttığı ve böylelikle nötrofil sayı ve fonksiyonlarının artması ile enfeksiyonla mücadelenin kolaylaştığı düşünülmektedir. Bunu destekler nitelikte, mortalite gelişen hastaların %42,3'ünde ANS'nin 1 haftanın üzerinde dahi iyileşmediği gözlenmiş ve mortaliteyi 245,6 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Ahn ve arkadaşlarının febril nötropenik hastaları incelediği çalışmada MASCC skoru yüksek risk ( $< 21$ ) ve düşük riskli ( $\geq 21$ ) hastaların mortalitesi karşılaştırılmış olup, yüksek riskli grupta mortalite oranını %31 olarak bulmuş ve istatistiksel anlamlı fark saptamıştır [105]. Baskaran ve arkadaşlarının MASCC skorunun febril nötropenik hastalarda sonuçları adlı çalışmasında yüksek riskli hastaların mortalitesinin %29 oranında olduğunu bulmuştur [106]. Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişen grupta MASCC skoru yüksek riskli olan hasta oranı %59,3 olarak bulunmuştur. MASCC skorunun 1 birim artmasının mortaliteyi 1,35 kat azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu skorda hipotansiyon ve yaş faktörünün olması ve bizim çalışmamızda da hipotansiyon ve yaş faktörünün istatistiksel anlamlı olması nedeniyle MASCC skoru daha düşük çıkmakta ve yüksek riskli gözükmemektedir.

Probst ve arkadaşlarının yapmış olduğu hematolojik maligniteli hastalarda SOFA skorunun prognostik göstergesi adlı çalışmasında; SOFA skoru  $\geq 2$  olan hastaların %46,2'sinin mortalite ile sonuçlandığını, sepsis bulgusu olan ve SOFA

skoru  $\geq 2$  olan hastaların mortalitesinin 5 kat arttığı sonucuna ulaşılmıştır [107]. Costa ve arkadaşlarının yaptığı kanser hastalarında SOFA skoru mortalite doğruluğu adlı çalışmasında, mortalite gelişen grupta SOFA skoru ortalama değeri 7,4 olarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir [108]. Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişen kolda SOFA skoru  $\geq 4$  olan hasta oranı %84,4 iken, mortalite gelişmeyen kolda bu oran %59,9 olarak bulundu ve bu fark anlamlıydı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre; ileri yaş, bilinç bulanıklığı, hipotansiyon, mukozit, akut böbrek yetmezliği olan, CRP ve PCT yüksekliği olan hastaların prognozunun daha kötü seyrettiği görülmüştür. Febril nötropenik

hastalarda invaziv işlemlerin artması ve özellikle santral venöz kateteri ve üriner kateteri olan hastaların prognozunun kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hematolojik tanıların prognozu etkilemediği, ancak AML tanısı olan hastaların mortalite oranlarının fazla olduğu görülmüştür. Klinik ya da mikrobiyolojik enfeksiyon odağı saptanan hastaların odak saptanamayan hastalara göre daha kötü prognozunun olduğu görülmüştür. Bakteriyemi, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonuna sekonder bakteriyemi tanıları olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İkincil febril nütropeni atağı olan hastalarda dirençli mikroorganizma ile enfekte olma ihtimalinin yüksek olduğu, karbapenemaz üreten *Klebsiella*, flukonazole dirençli *Candida* etkenleri ile sık karşılaşıldığı sonucuna varılmıştır. ANS yükselmesi olmayan hastaların ve G-CSF tedavisi almayan ve MASCC skoru <21 olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Rolston, K.V.I., *Prediction of neutropenia*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2000. **16**(2): p. 113-115.

2. Pizzo, P.A., *Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(18): p. 1323-1332.
3. Schimpff, S.C., et al., *Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens*. Ann Intern Med, 1972. **77**(5): p. 707-14.
4. Quadri, T.L. and A.E. Brown, *Infectious complications in the critically ill patient with cancer*. Semin Oncol, 2000. **27**(3): p. 335-46.
5. Crawford, J., D.C. Dale, and G.H. Lyman, *Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management*. Cancer, 2004. **100**(2): p. 228-37.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. 2019; Available from: <https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>.
7. Flowers, C.R., et al., *Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 794-810.
8. Rosa, R.G. and L.Z. Goldani, *Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(7): p. 3799-803.
9. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
10. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. **114**(5): p. 937-51.
11. Campo, E., et al., *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood, 2011. **117**(19): p. 5019-32.
12. American cancer society, <*cancer-facts-and-figures-2020.pdf*>. 2020.
13. Vitale, A., et al., *The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia*. Curr Opin Oncol, 2006. **18**(6): p. 652-9.

14. S., D., *Hematolojik maligniteli olgularda sosyodemografik özelliklerin incelenmesi*, in *Tıp Fakültesi*. 2009, Celal Bayar Üniversitesi: Manisa.
15. Estey, E. and H. Dohner, *Acute myeloid leukaemia*. *Lancet*, 2006. **368**(9550): p. 1894-907.
16. Türk Hematoloji Derneği, U.T.v.T.K., <*bolum-i-kronik-lenfositik-losemi.pdf*>. 2012.
17. Greer, J.P., *Wintrobe's clinical hematology*. Thirteenth edition. ed. 2014, Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health. xxvii, 2,278 p.
18. Brunstein, C.G. and P.B. McGlave, *The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia*. *Oncology (Williston Park)*, 2001. **15**(1): p. 23-31; discussion 31-2, 35.
19. Jaffe ES, H.N., Stein H, et al., *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. , 2001.
20. Cartwright, R., et al., *The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992*. *Eur J Cancer*, 1999. **35**(4): p. 627-33.
21. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
22. Adamson, P., et al., *Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(2): p. 391-401.
23. Ishida, T. and H.D. Dorfman, *Plasma cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and review of the literature*. *Skeletal Radiol*, 1995. **24**(1): p. 47-51.
24. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
25. Williamson, P.J., et al., *Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome*. *Br J Haematol*, 1994. **87**(4): p. 743-5.
26. Tefferi, A., *Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations*. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(2): p. 174-94.
27. Pearson, T.C., *The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera*. *Semin Oncol*, 2002. **29**(3 Suppl 10): p. 16-21.

28. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
29. Johnson, M.P. and R. Ramphal, *Beta-lactam-resistant Enterobacter bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy*. J Infect Dis, 1990. **162**(4): p. 981-3.
30. Ramphal, R., *Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **39**(Supplement\_1): p. S25-S31.
31. Akova M., A.H., Saba R., *febril nötropenik hastalarda klinik değerlendirme*,. Febril Nötropeni, 1. basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 97-102. 2010.
32. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3038-51.
33. Massaro, K.S., et al., *Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 137.
34. Antoniadou, A. and H. Giamarellou, *Fever of unknown origin in febrile leukopenia*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 1055-90, x.
35. Sakr, Y., et al., *The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature*. Infection, 2008. **36**(5): p. 396.
36. Schuttrumpf, S., et al., *Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(4): p. 468-73.
37. Svaldi, M., et al., *Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients*. Br J Haematol, 2001. **115**(1): p. 53-7.
38. Moreira-Oliveira, M.S., et al., *Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. **24**(11): p. 721-6.
39. Marty, F.M. and S. Koo, *Role of (1->3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis*. Med Mycol, 2009. **47** Suppl 1: p. S233-40.

40. Orlopp, K., et al., *False positivity of the Aspergillus galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem?* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(5): p. 1109-12.
41. McLintock, L.A. and B.L. Jones, *Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients.* Br J Haematol, 2004. **126**(3): p. 289-97.
42. Selim, H.S., et al., *Fungal Infection among Patients with Some Hematopoietic Disorders.* J Egypt Public Health Assoc, 2006. **81**(5-6): p. 321-36.
43. Badiee, P., et al., *Molecular detection of invasive aspergillosis in hematologic malignancies.* Infection, 2008. **36**(6): p. 580-4.
44. Halliday, C., et al., *Role of prospective screening of blood for invasive aspergillosis by polymerase chain reaction in febrile neutropenic recipients of haematopoietic stem cell transplants and patients with acute leukaemia.* Br J Haematol, 2006. **132**(4): p. 478-86.
45. Tasian, S.K., et al., *Influenza-associated morbidity in children with cancer.* Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(5): p. 983-7.
46. Paul, M., et al., *Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Antimicrob Chemother, 2006. **57**(2): p. 176-89.
47. Paterson, D.L., et al., *Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory.* J Clin Microbiol, 2001. **39**(6): p. 2206-12.
48. Maschmeyer, G., et al., *Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study.* Cancer, 1994. **73**(9): p. 2296-304.
49. Paul, M., et al., *Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Antimicrob Chemother, 2005. **55**(4): p. 436-44.
50. Cloutier, R.L., *Neutropenic enterocolitis.* Emerg Med Clin North Am, 2009. **27**(3): p. 415-22.

51. Kontoyiannis, D.P., E. Mantidakis, and G. Samonis, *Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy*. J Hosp Infect, 2003. **53**(4): p. 243-58.
52. Blot, S. and K. Vandewoude, *Management of invasive candidiasis in critically ill patients*. Drugs, 2004. **64**(19): p. 2159-75.
53. Blijlevens, N.M., J.P. Donnelly, and B.E. de Pauw, *Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients*. Br J Haematol, 2002. **117**(2): p. 259-64.
54. Jensen, T.G., et al., *Fusarium fungaemia in immunocompromised patients*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(6): p. 499-501.
55. Greene, R.E., et al., *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(3): p. 373-9.
56. Kuhlman, J.E., E.K. Fishman, and S.S. Siegelman, *Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis*. Radiology, 1985. **157**(3): p. 611-4.
57. Cornely, O.A., et al., *Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia*. N Engl J Med, 2007. **356**(4): p. 348-59.
58. Walsh, T.J., et al., *Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. N Engl J Med, 2004. **351**(14): p. 1391-402.
59. *Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. JAMA, 1994. **272**(15): p. 1183-9.
60. Gafter-Gvili, A., et al., *Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12 Pt 1): p. 979-95.
61. De Castro, N., et al., *Occurrence of Pneumocystis jiroveci pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(10): p. 879-83.



62. Karthaus, M., *Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin: review of the literature*. Eur J Med Res, 2011. **16**(4): p. 145-52.
63. Sipsas, N.V. and D.P. Kontoyiannis, *Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(11): p. 1584-1591.
64. Lee, J.Y., et al., *Impact of previous invasive pulmonary aspergillosis on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Korean J Hematol, 2012. **47**(4): p. 255-9.
65. Centers for Disease, C., et al., *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients*. MMWR Recomm Rep, 2000. **49**(RR-10): p. 1-125, CE1-7.
66. Y., K., *Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi*, in *Tıp fakültesi*. 2014, Eskisehir Osmangazi Üniversitesi.
67. Weerasubpong, B., et al., *Factors Associated with Survival Outcomes of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients*. J Med Assoc Thai, 2016. **99** Suppl 8: p. S53-S62.
68. González-Barca, E., et al., *Prognostic Factors Influencing Mortality in Cancer Patients with Neutropenia and Bacteremia*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1999. **18**(8): p. 539-544.
69. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-66.
70. D., S., *Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'ndeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi*. Klimik Dergisi/Klimik Journal, 2013.
71. Kim, J.S., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors of empirical antifungal therapy with itraconazole in the patients with hematological malignancies: a prospective multicenter observational study in Korea*. Yonsei Med J, 2014. **55**(1): p. 9-18.
72. S., S., *Gram negatif bakteriyemisi olan febril nütropenik hastalarda mortalite oranları ve risk faktörleri*, in *Tıp Fakültesi*. 2019, Kocaeli Üniversitesi.

73. Penack, O., et al., *Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(11): p. 1870-4.
74. Tumbarello, M., et al., *Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009. **64**(3): p. 320-6.
75. Bird, G.T., et al., *Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study*. *Br J Anaesth*, 2012. **108**(3): p. 452-9.
76. N., T., *Hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen nötropenik ateşte ampirik tedavilerin etkinliklerinin ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi*, in *Tıp fakültesi*. 2010, Hacettepe Üniversitesi.
77. Kim, E.J., et al., *Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and clinical impact of quinolone-resistant strains*. *BMC Infect Dis*, 2019. **19**(1): p. 754.
78. Offidani, M., et al., *Risk assessment of patients with hematologic malignancies who develop fever accompanied by pulmonary infiltrates: a historical cohort study*. *Cancer*, 2004. **101**(3): p. 567-77.
79. Mukoyama, N., et al., *Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia*. *Nagoya J Med Sci*, 2017. **79**(1): p. 17-26.
80. Rajendranath, R., et al., *Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India*. *Indian J Cancer*, 2014. **51**(4): p. 481-6.
81. Wong, M., et al., *Prospective audit of post-chemotherapy febrile neutropenia in patients with solid cancer and lymphoma in two Singaporean cancer centres*. *Ann Acad Med Singapore*, 2012. **41**(7): p. 287-93.
82. Ko, H.F., et al., *Improving the emergency department management of post-chemotherapy sepsis in haematological malignancy patients*. *Hong Kong Med J*, 2015. **21**(1): p. 10-5.

83. Schelenz, S., D. Giles, and S. Abdallah, *Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(7): p. 1889-93.
84. Garcia-Carbonero, R., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(1): p. 31-8.
85. Horasan, E.S., et al., *Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients*. *Med Sci Monit*, 2011. **17**(5): p. CR304-9.
86. Yoo, J.H., et al., *Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea*. *J Korean Med Sci*, 2005. **20**(1): p. 31-5.
87. Gencer, S., T. Salepci, and S. Ozer, *Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients*. *J Infect*, 2003. **47**(1): p. 65-72.
88. Mokart, D., et al., *Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit*. *Intensive Care Med*, 2015. **41**(2): p. 296-303.
89. Lanoix, J.P., et al., *Bacterial infection profiles in lung cancer patients with febrile neutropenia*. *BMC Infect Dis*, 2011. **11**: p. 183.
90. Kanafani, Z.A., et al., *Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade*. *Int J Infect Dis*, 2007. **11**(5): p. 450-3.
91. Nucci, M., et al., *Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis*, 1997. **24**(4): p. 575-9.
92. Garcia-Vidal, C., et al., *Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance*. *PLoS One*, 2018. **13**(6): p. e0199531.
93. Demiraslan, H., et al., *Risk factors influencing mortality related to *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematology–oncology patients*. *International Journal of Hematology*, 2013. **97**(3): p. 414-420.
94. Hii, I.M., et al., *Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan*. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015. **48**(3): p. 306-15.

95. Massaro, K.S., et al., *Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients?* Infection, 2014. **42**(6): p. 1023-32.
96. Osmani, A.H., et al., *Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital.* Asian Pac J Cancer Prev, 2012. **13**(6): p. 2523-6.
97. Link, H., et al., *Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy.* Ann Hematol, 1994. **69**(5): p. 231-43.
98. Calik Basaran, N., et al., *Prospective Evaluation of Infection Episodes in Cancer Patients in a Tertiary Care Academic Center: Microbiological Features and Risk Factors for Mortality.* Turk J Haematol, 2016. **33**(4): p. 311-319.
99. Sacar, S., et al., *Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey.* J Infect Dev Ctries, 2008. **2**(5): p. 359-63.
100. Kara Ali, R., et al., *An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality.* Ann Hematol, 2020. **99**(8): p. 1925-1932.
101. Vardakas, K.Z., et al., *Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials.* Lancet Infect Dis, 2005. **5**(7): p. 431-9.
102. Garnica, M., et al., *Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance.* BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 356.
103. Akova, M., et al., *A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(2): p. 239-45.
104. Darmon, M., et al., *Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients.* Intensive Care Med, 2002. **28**(12): p. 1775-80.
105. Ahn, S., et al., *Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia.* Emerg Med J, 2012. **29**(9): p. 715-9.

106. Baskaran, N.D., G.G. Gan, and K. Adeeba, *Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients*. *Ann Hematol*, 2008. **87**(7): p. 563-9.
107. Probst, L., et al., *Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study*. *J Intensive Care*, 2019. **7**: p. 41.
108. Costa, R.T., A.P. Nassar, Jr., and P. Caruso, *Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection*. *J Crit Care*, 2018. **45**: p. 52-57.

