

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK OLGULARDA
MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yasemin KARTAL

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

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

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK
OLGULARDA MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin KARTAL

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

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nurettin ERBEN**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Yasemin KARTAL'a ait "Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Olgularda Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi" Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:05.03.2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gaye USLUER
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Üye Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Üye Doç. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında 2008 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarım, benden her türlü desteğini esirgemeyen arkadaşlarım ve çalışma ekibime saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kartal Y. Hematolojik maligniteli febril nötropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2014. Hematolojik maligniteli hastalar, gerek hastalık özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Ampirik antimikrobiyal tedaviye rağmen, tanımlanamayan ya da etkin tedavi edilemeyen enfeksiyonlar, nötropenisi olan hastalarda ölümün sık nedenlerindedir. Bu çalışmanın amacı hematolojik maligniteli febril nötropenik olgularda mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemektir. Çalışma Kasım 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 18 yaş ve üzeri hematolojik maligniteli febril nötropenik olgular üzerinde yapıldı. Hastalar febril nötropeniye girdikten sonra taburcu veya exitus oluncaya dek günlük olarak takip edildi. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar ve solid malignensili hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Her bir hasta için tek bir febril nötropeni atağı çalışmaya dahil edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Toplam 320 febril nötropenik atak incelendi. İzlenen 320 olgunun 48'inde (% 15) mortalite gelişti. Hematolojik maligniteli febril nötropenik olgulardaki mortalite ile ilgili risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonucunda; çalışmamıza giren elli beş yaş üstü hematolojik malignitesi olan, febril nötropeni tedavisi izlemi sırasında antibiyotik modifikasyonu gerektiren olgularda, tedavi başlangıcında hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği bulguları olan olgularda, ApacheII skoru yedinin altında olan olgularda, tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen CRP değerleri yüksek saptanan olgularda ve gaitada VRE kolonizasyonu olan olgularda mortalite riskinin arttığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, mortalite, risk faktörleri

ABSTRACT

Kartal Y. Osmangazi University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2014. Risk factors of mortality in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. The objective of the study was to identify risk factors of mortality in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. In this study, febrile neutropenic attacks seen in 320 patients who were hospitalized at Eskişehir Osmangazi University Medicine Faculty Hematology Clinic between November 2011 and August 2013 were prospectively evaluated. The patients with hematologic stem cell transplantation were excluded in the study. Most patients had acute myelogenous leukemia (AML) (186;58.1%), followed by non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (27;8.4%), myelodysplastic syndrome (MDS) (20;6.2%), chronic lymphocytic leukemia (CLL) (12;3.7%), multiple myeloma (MM) (9;2.8%) and chronic myelogenous leukemia (CML) (12;3.7%). At the end of the study 25/155(%47.8) of female and 23/165(%52.27) male patients died. Total mortality rate is %15(48/320). Mean age of the dead patients was 57.6 ± 18 years. According to the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) criteria, 151 of the patients were in the low-risk group, whereas 121 patients were in the high-risk group. Of the 320 neutropenic attacks, 156 were clinically and microbiologically defined infection and 164 were fever of unknown origin. Age, APACHE II score, duration of neutropenic period, first and last count of CRP values were significantly higher in dead patients than alive ones ($p < 0,01$), whereas the MASCC score were significantly lower ($p < 0,001$). The mortality risk in patients with MM was 12.81 ($p < 0,001$); in patients with NHL was 3,26 ($p < 0,05$); and in patients with AML 2,43 times higher ($p < 0,05$). Clinical and microbiological approaches should be made carefully in order to detect the diagnosis of infection in patients with febrile neutropenia. Early initiation of empiric antimicrobial treatment, reducing the duration of neutropenic period and taking proper isolation preventions seem to be important in reducing mortality.

Key Words: Febrile neutropeni, mortality, hematologic malignan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematolojik Maligniteler	2
2.1.1. Hematolojik Malign Hastalıklar	5
2.2. Febril Nötropeni	6
2.2. 1. Febril Nötropeni Tanımı	7
2.2.2. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi	7
2.2.3. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri	8
2.2.4. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri	8
2.2.5. Laboratuvar	10
2.2.6. Fungal Enfeksiyonlara Yönelik Tetkikler	11
2.2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi	12
2.2.8. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi	14
2.2.9. Febril Nötropenik Hastaların İzleminde Alınabilecek Çevresel Önlemler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
BT	Bilgisayarlı Tomografisi
CRP	C-Reaktif Protein
EORTC	Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu
GM-CSF	Koloni Stimule Edici Faktör
HEPA	Yüksek Etkili Partiküllü Hava
HL	Hodgkin Lenfoma
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KLL	Kronik Lenfositler Lösemi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MM	Multipl Miyeloma
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametaksazol
USG	Ultrasonografi
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgularda mortalite ile ilgili risk faktörlerinin analizi	6
4.2. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgulardaki mortalite ile ilgili niceliksel risk faktörlerinin analizi	11
4.3. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgulardaki mortalite ile ilgili risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	12
4.4. Altta yatan primer hematolojik malignite tanısının mortaliteye göre dağılımı	13
4.5. Altta yatan primer hematolojik malignite tanılarının mortalite riski üzerine etkisi	20
4.6. Mortalite gelişen hastalardaki kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı	21
4.7. Mortalite gelişen hastalardaki idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı	21
4.8. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların mortaliteye etkisi	22
4.9. Eşlik eden kronik hastalıkların mortalite riski üzerine etkisi	22
4.10. Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların mortalite üzerine etkisi	22
4.11. Klinik veya mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyonun mortalite üzerine etkisi	23

1. GİRİŞ

Hematolojik maligniteli hastalar, gerek hastalık özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Bu hastalardaki enfeksiyonlarda klinik ve radyolojik bulguların genellikle yetersiz olması hayatı tehdit edici enfeksiyonların tanısını geciktirebilir. Bu nedenle ampirik başlanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi febril nütropenik hastaların izleminde standart hale gelmiştir. Ancak bu strateji hastaların önemli bir kısmının gereğinden fazla tedavi edilmesine neden olabilmektedir.

Ampirik antimikrobiyal tedaviye rağmen, tanımlanamayan ya da etkin tedavi edilemeyen enfeksiyonlar, nütropenisi olan hastalarda ölümün sık nedenlerindedir. Lösemili hastalarda tedavi sırasında meydana gelen ölümlerin yaklaşık %75'inin nütropenik dönemdeki enfeksiyonlardan kaynaklandığı görülmüştür (1). Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır.

Çalışmamızda, Kasım 2011 ve Haziran 2013 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği'nde yatmakta olan hematolojik maligniteli febril nütropenik olguların klinik ve laboratuvar özellikleri prospektif olarak gözlemlendi. Elde edilen verilere göre mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Hematolojik maligniteler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubu olup son yıllarda hematolojik malignitelerin hem primer hastalığa yönelik hem de destek tedavilerindeki gelişmeler ile bu hastaların yaşam sürelerinde pozitif gelişmeler sağlanmıştır. Fakat hematolojik maligniteli hastalar, günümüzde tıp alanında yaşanan gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon sorunları ile karşılaşmaktadırlar (2,3).

Hematolojik maligniteler, kemik iliği veya lenfoid dokudaki tek bir hücrenin klonal çoğalması neticesinde meydana gelmekte olup çoğunlukla genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile tek bir hücrede meydana gelen genetik değişiklik, hücrenin malign transformasyona uğramasına yol açmakta ve transforma olan hücre klonal olarak hızlı bir şekilde çoğalmaktadır (4).

2.1.1. Hematolojik Malign Hastalıklar

Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi en sık görülen lösemi olup olasılığı 40 yaşından itibaren artış göstermektedir. Prevalansı 100 bin kişide 3.8'den yaş ile birlikte 100 bin kişide 17,9'a kadar artış göstermektedir. Erkek/kadın oranı 3/2'dir (5).

Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi, immatür lenfoid hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, kemik iliği ve lenfoid organlarda birikimi ile karakterize, biyolojik ve klinik açıdan heterojen yapıya sahip olan bir hastalık türüdür. Erişkin lösemilerinin yalnızca %20'sini oluşturmakta olup erişkinlerde 50 yaş civarında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (6).

Kronik Miyeloid Lösemi

Kronik granülosit lösemi olarak da adlandırılmakta olan hastalık kronik miyeloproliferatif hastalıklardandır. Kronik miyeloid lösemi, primitif pluripotent kök hücrenin miyeloid progenitör hücrelerde artmış proliferasyon ve azalmış apoptozu ile karakterize klonal bir hastalıktır. Philadelphia kromozomu (Ph) olarak adlandırılan 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki dengeli resiprokal translokasyon t(9;22) (q34;q11) ile oluşan kök hücrelerinin malign hastalığıdır. Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, periferik kanda olgun ve genç miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı ve splenomegali ile karakterizedir. Akut lösemide olan patolojik tablonun tersine lösemi hücreleri farklılaşma kabiliyetlerini korumaktadırlar (6). Kronik miyeloid lösemi tüm lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturmakta olup batılı ülkelerde yıllık 1-2/100.000 şeklindedir. Erkek bireylerde kadınlara oranla daha fazla görülür (7).

Esansiyel Trombositemi

Primer trombositoz, esansiyel trombositoz ve idiyopatik trombositemi olarak da adlandırılan esansiyel trombositemi, megakaryositlerin yoğun proliferasyonu neticesinde oluşan trombositoz ile karakterize klonal hematolojik bir hastalıktır. Gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre yaklaşık 1-2/100.000'dir. Genel itibariyle ileri yaşlarda daha fazla görülmekte olup ortalama 50-60 yaşları arasında görülmektedir. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmesine karşın daha genç olgularda kadın bireylerde daha fazla görülmektedir (8,9).

Polisitemia Vera

Polistemia vera, kemik iliğinde eritroid seride daha belirgin olmak üzere miyeloid ve megakaryositik serilerde artış, venöz ve arteriyal trombozların görüldüğü klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (10). Yıllık sıklığı 0,5-2/100.000 olup ortalama tanı yaşı 60'tır ve 30 yaşından önce görülmesi oldukça ender bir durumdur (11).

Kronik Lenfositik Lösemi

Kronik lenfositik lösemi, B veya T lenfositlerin nispeten olgun hücre döneminden köken alan, olgun görünümlü küçük lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf bezi ve dalağı infiltrate etmesi ve lenfositlerin fonksiyon bozukluğu göstermesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir hastalığıdır (12).

İnsidansı dünyada değişkenlik göstermekte olup en fazla Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmekte iken Asya ülkelerinde ve özellikle Japonya'da ise oldukça ender görülmektedir. Tüm lösemilerin %22,6'sını oluşturmakta olup insidansı erkeklerde 100.000 de 3,35-3,69, kadınlarda 100.000 de 1,62-1,92'dir. İleri yaş hastalığıdır ve tanıda ortalama yaş 69,6'dır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (12).

Hodgkin Lenfoma

Çoğunlukla genç erişkinlerde, daha çok servikal bölge olmak üzere genellikle lenf nodlarında tutulum, tümoral olmayan inflamatuvar zeminde dağılmış az sayıda mononükleer veya multinükleer tümör hücreleri ve tümör hücrelerini genel olarak rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterize bir hastalıktır. Hodgkin lenfoma tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır (12). İnsidansı yıllık 2-4/100.000'dir (13). Her yaşta görülebilmeye karşın 10 yaşından itibaren yükselmeye başlayarak 15-30 yaşlar arasında en yüksek düzeye ulaşır, daha sonra 45 yaşına kadar azalma gösterir, 45 yaşından itibaren yeniden bir artış eğilimine girerek 60-70 yaşlar arasında ikinci en yüksek seviyesine ulaşır (14).

Non-hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma klinik ve histopatolojik özellikleri ve biyolojik davranışları ile heterojen bir grup hastalıktan meydana gelmekte olup bu heterojenite, hastalığın B ve T hücre serilerinin maturasyon aşamalarından herhangi birinde meydana gelen mutasyona bağlıdır (12). Görülme sıklığı ve mortalitesi tüm dünya genelinde artmakta olup gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir (15).

Multipl Miyelom

Multipl miyelom, monoklonal immunglobulin (M protein) yapan plazma hücrelerinin tek bir klonunun neoplastik çoğalmasdır. Tüm malign hastalıkların yaklaşık %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır (16).

İnsidansı yıllık 3-4/100.000 olup yaş ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Ortalama görülme yaşı 63-65'tir. Multipl miyelom olgularının sadece %2'si 40 yaşın altında olmakla birlikte çok genç bireylerde de görülmektedir (17).

Miyelodisplastik Sendromlar

Miyelodisplastik sendrom, inefektif hematopoez, periferik sitopeniler ve displastik kan hücreleri ile karakterize klonal hematopietik kök hücre hastalığıdır. Primer olabildiği gibi diğer maligniteler sebebiyle yapılan kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir (6). Genel olarak ileri yaş hastalığı olup hastaların %80'den fazlası 60 yaş üzerindedir. 50 yaşın altındaki hastalarda insidans yıllık 0,5/100.000 iken 70 yaşın üzerindekielerde ise 45/100.000'den fazladır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür (6).

2.2. Febril Nötropeni

Konak savunma mekanizmalarının en önemlileri arasında yer alan nötrofillerin azalması enfeksiyon riskini arttırıcı bir etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra, nötropenin derinliği ve süresi de enfeksiyon riski üzerinde etkilidir. Nötropenik hastarlarda inflamasyon azalmasına bağlı olarak çoğunlukla enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş görülebilmektedir. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar, oldukça hızlı ve ölümcül olabileceği için, febril nötropeni acil enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır (18).

2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America(IDSA)) 2010 kılavuzuna göre nötropeni; absolü nötrofil sayısı (ANS) <

500/mm³ veya ANS <1000/ mm³ olup kemoterapi sonrası 24-48 saat içerisinde beyaz kürenin hızla düşme eğiliminde olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Ateş ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya en az bir saat süre ile $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ düzeyinde seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ve rektal vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir. Çünkü bu ölçümler vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir. Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropeni sırasında rektal vücut ısısı ölçümlerinden kaçınılmalıdır. Bu kriterlere sahip olan hastaların en az %75'inde daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon gelişmesinde başlıca risk unsurları düşük ANS ve uzamış nötropenik süreçtir (19).

2.2.2. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi

Febril nötropenik hastaların izleminde bütün hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı riske sahip değildir. Hastanede yatış ve parenteral antibiyotik tedavisi kanserli hastalarda febril nötropenin altın standart tedavisidir. Ancak bunun güvenli bir şekilde uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi için yüksek ve düşük riskli durumların oldukça iyi bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Riskli durumları belirlemek için yapılan çalışmalarda kesin ve sayısal kriterlerin bulunmaması bu değerlendirmenin oldukça zor hale gelmesine neden olmaktadır. Bu sebepten ötürü düşük riskli hastaları ayırt etmede 2000 yılından itibaren Klastersky ve arkadaşlarınca önerilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk skorlaması oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tablo 2.1'de görülen bu skorlama sistemi IDSA 2010 febril nötropeni kılavuzunda da önerilmiştir. Pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71, özgüllüğü de %68'dir. Burada maksimum skor ise 26'dır. Skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilmekte olup bu hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10'dan düşüktür. Bu ciddi komplikasyonlar; hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, transfüzyon gerektiren kanama,

tedavi gerektiren kardiyak aritmi, tedavi gerektiren böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Prognozu gösteren bu skorlama sistemleri, tedavi şekli (yatarak, ayakta) ve maliyet açısından faydalı olabilir. Bu sistem bilhassa düşük riskli hastalarda oldukça faydalı kabul edilmektedir (20).

Tablo 2.1. Nötropenik hastalarda risk belirlemeye yönelik MASCC skorlama sistemi kriterleri

ÖZELLİK	SKOR
Hastalığın yaygınlığı (yalnızca biri seçilecek)	
- Semptomsuz veya hafif semptomlu	5
- Orta derece semptomlu	5
- Ağır derecede semptom	3
Hipotansiyon yok	5
KOAH yok	4
Geçmişte mantar enfeksiyonu olmayan solid tümör veya hematolojik malignite	4
Parenteral sıvılar gerektiren dehidratasyon yok	3
Ateş başladığında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

Klastersky ve arkadaşları tarafından bakteriyemili hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada MASCC skoru ≥ 21 olan hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı sırasıyla %18 ve %3, MASCC skoru < 21 olan hastalarda ise %49 ve %19 bulunmuştur. MASCC skoru 15-20 arasında olan hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı %40 ve %14 iken, skoru 15'ten düşük olanlarda ise %49 ve %30 oranında olduğu bildirilmiştir. Profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda Gram-negatif enfeksiyon sıklığının azaldığı ancak florokinolon dirençli Gram-negatif enfeksiyon ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda ileriki dönemlerde Gram-negatif enfeksiyon oranının artabileceği belirtilmiştir (21).

2.2.3. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri

Febril hastaların yeniden değerlendirilmesinde, başlangıç ve izlem esnasında gelişen enfeksiyon atakları temel olarak üç grupta değerlendirilmekte olup bunlar aşağıda tanımlanmıştır (19,22):

a) **Nedeni açıklanamayan ateş:** Febril nötropenik hastada kültürlerin steril kalması ve 3. günde henüz tanıya ulaşamaması sonucunda etken ve enfeksiyon odağının bilinmemesi durumudur. Diğer bir ifade ile gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmaktadır.

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

c) **Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif veya negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyondur.

2.2.4. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Ateş, çoğunlukla kemoterapiye bağlı olarak gelişen nötropeni esnasında ortaya çıkmaktadır. Solid tümörlü hastaların %10-50'sinde, hematolojik maligniteli hastaların %80'inden fazlasında bir veya daha fazla kemoterapi dönemi sonrasında nötropeni ile ilişkili ateş gelişmektedir (23). Hastaların yaklaşık %40'ında ateşin nedeni açıklanamamaktadır (24). Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, febril atakların %20-30'unda görülmektedir ve enfeksiyonların en yoğun olarak görüldüğü yerler intestinal sistem, akciğerler, deri ve yumuşak dokudur. Febril nötropeni olgularının yalnızca %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken dökümanite edilebilmektedir. Bakteriyemi çoğunlukla uzamış veya derin nötropeni ile giden ataklarda görülmektedir (24). Febril nötropenide %5-10 oranında, altta yatan hematolojik malignite, kemoterapi verilmesi, koloni stimüle edici (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) ajanların kullanımı, antibiyotik

kullanımı, transfüzyon ve alerjik reaksiyon gibi enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak da ateş ortaya çıkabilmektedir (24).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış vakalarda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalardır ve büyük bölümü konakçının endojen bakteriyel florasından kaynaklanır. Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan kültürü izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son 40 yıl içinde bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde Gram-negatif patojenler ön plandayken, 1980 ve 1990'larda Gram-pozitif cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı Gram-pozitif organizmalar daha yoğun görülür hale gelmiştir (24). Fakat Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu(EORTC) rehberinin son verilerine göre Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenler eşit sıklıkta görülmektedir (25).

Günümüzde çok sayıda merkezde Gram-pozitif mikroorganizmalar nötropenik hastalardaki kanıtlanmış enfeksiyonların yarısından fazlasını oluştururlar. *E. coli*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobakter*, *Klebsiella*, *Serratia* grubu, hastaların daha küçük bir bölümünde tanımlanmaktadır (24). Gram-pozitif mikroorganizmalar sıklıkla lümenli santral kateter kullanımına bağlı ve yoğun kemoterapinin neden olduğu mukozitle ilişkilidir. Gram-negatif ve anaerob mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar ise sıklıkla konakçının gastrointestinal florasından kaynaklanırken, Gram-pozitif mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar, cilt ve solunum yolu florasından köken almaktadır. Dirençli Gram-negatif bakteri türleri de, özellikle son yıllarda, febril nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda, artan oranlarda enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, bazı merkezlerde febril nötropenik hastalarda son bir kaç yılda epidemiyolojik eğilimin tekrar Gram-negatif patojenlere kaymasına neden olmuştur (26,27). Bilhassa *Klebsiella* ve *E. coli* türlerinde görülen genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir. Bu genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz taşıyan patojenler genel olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Ancak, karbapenemaz üreten *Klebsiella* ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu karbapenemlere dirençli enfeksiyonlar da, nötropenik hastalarda bildirilmektedir (24,26).

Fungal patojenler, hematolojik maligniteli hastalarda özellikle nütropenin erken döneminde ateşin daha az görülen nedenidir, ancak uzamış nütropeni (>10 gün), hastalık relapsı, uzun süreli ya da yüksek doz steroid kullanımı, kök hücre nakli sonrasında kronik immünsüpresyon gibi durumlarda göreceli olarak daha sık tespit edilmektedir (24).

Febril nütropenide ampirik antibiyotik ve antifungal ajan seçilirken ilgili merkezin antibiyotik direncinin değerlendirilmesi de çok önemlidir.

2.2.5. Laboratuvar

Febril nütropenik hastalarda mikrobiyolojik olarak dokümente edilen enfeksiyon oranları %24-40 civarındadır. Antibiyotik başlanmasında geç kalınması mortaliteyi açık bir şekilde artıracığı için febril nütropenik hastalar anamnez ve fizik muayene açısından oldukça hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir (28).

Hastanın özelliklerine bakılmaksızın hastalardan kan kültürü (varsa eş zamanlı santral venöz kateter kültürü), idrar kültürü alınmalıdır. Hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır.

Cilt flora bakterileri olan koagülaz negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa hemolitik streptokoklar da nütropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olabilirler, ancak en az iki kan kültüründen izole edilmelidirler. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak kan miktarı şişe başına optimum 8-10 mL'dir. Kan kültürü ile birlikte bütün hastalardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, transaminazlar, elektrolitler, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gibi enfeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler için de kan alınmalıdır. Bu parametrelerin bazal değerleri antibiyotik seçimine ve doz ayarlamasına yardımcı olmasının yanı sıra hasta takibinde tedaviye yanıtı, ilaç toksisitesini ve ilaç etkileşimlerini izlemede önemlidir (11)

Enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasındaki kolonizasyondan köken almasına rağmen rutin sürveyans kültürleri çok yararlı bulunmamıştır.

2.2.6 Fungal Enfeksiyonlara Yönelik Tetkikler

Febril nütropenik hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı fungal enfeksiyonlar sıklıkla görülebilmektedir. Klinik örneklerin mikroskopik olarak incelenmesi, olası bir fungal enfeksiyonun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşır. Mikroskopik incelemenin bir başka avantajı, daha sonra kültürde üreyen mantarın gerçekten de enfeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda bize fikir vermesidir.

Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testlerden de yararlanılabilir. Bu testler içinde en yaygın kullanılanı serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijeninin saptanmasıdır. Son yıllarda invazif aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir.

Galaktomannan antijen testi bazı olgularda yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Galaktomannanın kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid oluşu ve anti-*Aspergillus* antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçların önemli nedenlerindedir. Öte yandan, besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan kana geçmesi, testin yapıldığı sırada hastanın mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir. Sonuç olarak bu test invazif aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir, ancak sonuçlar klinikle birlikte değerlendirilmelidir.

Son yıllarda, serum ya da plazma (1,3)- β -D-glukan düzeyi de invazif fungal enfeksiyonların serolojik tanısında rutin olarak kullanılmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin hücre duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invazif fungal enfeksiyonların tanısında yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir. Öte yandan fungal enfeksiyonların yanı sıra

bakteriyel enfeksiyonlarda da serum glukan düzeyinin yüksek saptanabildiği gösterilmiştir (19).

2.2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi

Antibakteriyel Profilaksi

Antibakteriyel profilaksi 7 günden kısa bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir.

Fluorokinolon profilaksisi uzun süreli ve derin nötropenin (>7 gün boyunca ANS ≤ 100 hücre/mm³) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Levofloksasin ve siprofloksasin en kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ajanlardır. Levofloksasinin oral mukozit ile ilgili invazif viridans grubu streptokok enfeksiyonu için risk artışı olan durumlarda tercih edilmesine karşın, bu ajanların kabaca eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Gram-negatif basiller arasında fluorokinolon direnci gelişiminin takibine yönelik sistematik bir strateji önerilmektedir.

Fluorokinolon profilaksisine Gram-pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir.

IDSA kılavuzuna göre trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) ile profilaksi *pnomosistis jiroveci* için yüksek risk taşıyan hastalarda tavsiye edilir. Buna karşılık NCNN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines) kılavuzunda nötropeni süresi 7 günden uzun olacak hastalara kinolon ve *P. jiroveci* için TMP-SMX profilaksisi yapılabileceği ifade edilmektedir.

Antiviral Profilaksi

Herpes simplex virüsü (HSV) açısından seropozitif olan allojenik kök hücre nakli (AKHN) geçiren veya lösemi indüksiyon tedavisi alan hastalara asiklovir ile antiviral profilaksi uygulanmalıdır.

İnaktif aşı ile yapılan yıllık influenza aşılması kanser için tedavi edilmekte olan tüm hastalarda önerilmektedir. Optimal aşılama zamanlaması belirlenmemiştir

ancak, en iyi serolojik yanıtlar kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden >7 gün sonra) veya kemoterapinin başlamasından >2 hafta önce gözlenebilir.

Antifungal Profilaksi

Antifungal profilaksi, nötropeni süresinin <7 gün öngörülen düşük riskli hastalar için önerilmemektedir.

Kandida enfeksiyonuna karşı profilaksi AKHN alıcıları veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon ya da kurtarma-indüksiyon kemoterapisi alanlar gibi, invazif kandida enfeksiyonu riskinin oldukça yüksek olduğu hasta gruplarında önerilmektedir. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin'in tümü kabul edilebilir alternatiflerdir (19).

Posakonazol ile invazif aspergilloz enfeksiyonlarına karşı profilaksi, profilaksi yokluğunda invazif aspergilloz riskinin önemli boyutta olduğu AML veya MDS için yoğun kemoterapi alan, seçilmiş 13 yaş ve üzeri hastalar için düşünülmelidir.

Geçmişinde invazif aspergilloz öyküsü olan, en az 2 haftalık beklenen uzamış nötropeni dönemleri olan veya AKHN'den hemen önce uzamış bir nötropeni dönemi sergileyen hastalarda küfe karşı etkili bir ajan önerilmektedir.

2.2.8. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi

Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım

Hastayı ayaktan takip etmede amaç hastaların hastanede daha kısa süre kalması, oral antibiyotik tedavisinin kullanabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan kaçınılabılır. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavunat ve siprofloksasin kombinasyonunun kullanılmasıdır. Bazı araştırmacılar sadece siprofloksasin tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir (23). NCCN kılavuzu hastalarda penisilin alerjisi mevcut ise yerine klindamisin kullanılmasını önermektedir.

Eğer hastalar kinolon profilaksisi aldı ise bu takdirde oral antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

Oral antibiyotik kullanılacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Akut lösemi, organ yetmezliği, pnömoni varlığında ve santral venöz kateteri olan hastalar bu grupta tedavi edilmemelidir. Hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalı ve hastaların hastaneye ulaşabilmesi önemlidir. Hastaların evde ateş takiplerini yapabilecek düzeyde olması gerekir ve hekime ulaşılacak telefon varlığı önemlidir (29).

Yüksek Riskli Hastalara Yaklaşım

Yüksek riskli hastaların ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatışı gerekmektedir. Sefepim, seftazidim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal β -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir. Bu ilaçları birbirleri ile kıyaslayan çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda elde edilen sonuçlar benzerdir. 2007 yılında yapılan yapılan bir metaanalizde diğer ilaçlar özellikle sefepim ile kıyaslandığında karbapenemlerin kullanılması ile daha az tedavi modifikasyonu gerektiği rapor edilmektedir (30).

Yüksek riskli bakteriyemiyeli ancak uzun süreli nötropeni olan hastalarda bir aminoglikozid ile beta laktam kombinasyonu bakterisidal etkiyi artırabilir. Bununla beraber monoterapi ile kombinasyon tedavisini kıyaslayan bir çalışmada mortalite, monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan grupta benzer bulunmuştur (22).

Parenteral tedavi uygulanan hastalar günlük olarak yakın takip edilip 72. saatte tedavi planı için yeniden değerlendirilmelidir. 72. saatte ateşi yok, enfeksiyon etkeni bulunamamış, genel durumu stabil ve enfeksiyon tablosu düzeldiyse oral antibiyotiğe geçilebilir. Hasta yüksek risk grubunda ise aynı antibiyotik tedavisi ile devam edilmelidir. Enfeksiyon etkeni bulunduysa spesifik antibakteriyel tedavi ile değiştirilmeli ve klinik tablosu düzeltilip kültürde üreme olmayana dek en az 10-14 gün devam edilmelidir (19,31). Tedavi başladıktan sonra takibinde ateşi düşer ise

genel durumu ve enfeksiyon tablosu düzelirse antibiyotik en az 5-7 gün devam etmelidir. Fakat antibiyotiğin devam süresi temel olarak nütropenik sürecin toparlanması zamanına bağlı olarak değişebilir. Tedavinin ardından 72 saat içerisinde ateşin düşmeyip devam ettiği durumlarda aşağıda belirtilen sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır:

- Muhtemel non-bakteriyel etkenler (fungal, viral gibi)
- Kullanılan antibiyotiğe dirençli yeni bir bakteriyel enfeksiyon
- İkinci bir bakteriyel enfeksiyonun ortaya çıkışı
- Antibiyotiklerin yetersiz doku ve serum düzeyleri
- Direnç gelişimi
- Avasküler alanda enfeksiyon
- Kateter enfeksiyonu
- İlaç ateşi
- Transfüzyon ürünlerine bağlı ateş

Başka semptomu olmayan ve hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda inatçı ateş, kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri için bir neden değildir. Özellikle, ısrarcı veya yeniden yükselen ateş ve nütropeni koşullarında ampirik olarak vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı bulunmamaktadır. Altmış ile 72 saatlik inatçı ateşten sonra birinci basamak ampirik piperasilin-tazobaktam tedavisine ilave edilen plaseboya karşı vankomisinin araştırıldığı randomize, ileriye dönük bir çalışmada ateşin düşmesine kadar geçen sürede hiçbir fark saptanmamış (32). Eğer vankomisin tedavisi, birinci basamak rejimin bir parçası olarak, tedavi başlangıcında ampirik olarak eklenmişse, kan kültürlerinin 48 saatlik enkübasyonu sonucunda hiçbir patojenik Gram-pozitif organizma görülmemesi halinde kesilebilir (19). Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi de, klinik veya mikrobiyolojik veriler tarafından gerekli görülen genişletilmiş bir spektruma ihtiyaç duyulmadığı sürece, genel olarak yararlı değildir.

72. saatte ateş hala devam ediyorsa veya ateş devam etmese bile hastada bakteriyemi, pnömoni gibi enfeksiyon tabloları varsa ve ilerliyorsa, genel durumu bozulduysa antibakteriyel ajan daha genişletilmeli, kriterlere uyuyorsa glikopeptid ilave edilmelidir (19,31). Febril nötropenik hastalarda ampirik glikopeptid kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- Kateter enfeksiyon şüphesi veya varlığı
- Ağır mükoziti olan hastalar
- Penisiline veya sefalosporine dirençli pnömokok kolonizasyonu veya enfeksiyonu
- Metisiline dirençli *S. aureus* kolonizasyonu
- Kültürde henüz ileri ayırım ve duyarlılığı belirlenmemiş Gram-pozitif bakteri üremiş olması
- Önceden kinolon profilaksisi uygulanmış hastalar
- Hemodinamik bozukluk veya diğer ağır sepsis kanıtları olan hastalar

Febril nötropenik hastalarda akut batın tablosu ve bilhassa sağ alt kadranda ağrı, bulantı-kusma, ishal ortaya çıkarsa tifilitis (nötropenik enterokolit) düşünülmeli ve batın ultrasonografi (USG), gerekli görülmesi durumunda da batın bilgisayarlı tomografisi (BT) yapılmalıdır. USG veya BT'de barsak duvarında 4mm'den fazla kalınlaşmanın tespit edilmesi anlamlı kabul edilir. Tifilitisin erişkin bireylerde görülme oranı %0,8-26 arasında değişmekte olup %50'nin üzerinde ise mortalite oranı göstermektedir. Hastanın oral alımı kesilmeli, metronidazol başlanmalı ve cerrahi müdahale açısından hasta yakın takibe alınmalıdır (33,34). Rektal duyarlılığın ortaya çıkması, perianal sellülit, anal fissür, nekrotizan gingivostomatit gibi enfeksiyon belirtilerinin tespit edilmesi durumunda tedaviye klindamisin, metronidazol, beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörü gibi anaerobikler ilave edilmelidir.

Febril nötropenin ampirik tedavisinde IDSA 2010 kılavuzunda ve diğer kılavuzlarda klinik ve laboratuvar bulgu olmadığı sürece antiviral kullanımı rutin bir şekilde önerilmemektedir.

Febril nötropenik hastaların takibi esnasında gözlenen önemli sonuçlardan birisi ise ateşin devamı ile birlikte ortaya çıkan akciğer infiltrasyonu olup bu hastalarda varsa balgamın yayma ve kültürü yapılmalı, balgam çıkartamıyorsa hipertonic solüsyon ile indüklenmiş balgam, entübe ise derin trakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj veya transbronşial biyopsi yapılmalıdır. Akciğer grafisinde lokal ve nodüler infiltrasyonlar varlığında öncelikli olarak *Aspergillus* enfeksiyonu düşünülmelidir. İnterstisyel pnömoni tablosu tespit edilmesi durumunda *P. jirovecii* pnömonisi düşünülmelidir ve IDSA 2010 kılavuzuna göre TMP-SMX verilmelidir. *P. jirovecii* pnömonisinde hasta hipoksik ise oksijen tedavisi ve intravenöz steroid tedavisi uygulanması önerilmektedir. Fakat akciğer grafisindeki görünümünün spesifik olmayıp, diğer mikroorganizmaların, primer hastalığın tutulumu, uygulanan radyoterapi ve antineoplastik ilaçların da benzer görünlere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan hastanın nötropeniden çıkmasını takiben gelişen akciğer infiltrasyonları, nötrofil sayısının artması neticesinde ortaya çıkan inflamatuvar yanıt olabileceği için klinik tablo stabil ise antibiyotik değiştirmeksizin yalnızca takibi yeterlidir.

Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi, çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavinin dördüncü gününde veya sonrasında ısrarcı veya nükseden ateşi içeren, ilk olası klinik mantar enfeksiyonu kanıtıyla bir antifungal ajana başlanmasını referans almaktadır. Preemptif antifungal tedavi, yalnızca, serolojik test bulguları veya Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) bulguları gibi, invazif fungal enfeksiyonu düşündüren ilave bulguları olan hastaların tedavisini referans almaktadır.

Febril nötropenide antibakteriyel tedavinin 5-7. gününde ateş hala devam ediyorsa, nötropeni toparlanma süreci bir haftadan uzun sürüyorsa ve başka klinik odak bulunamıyorsa invazif fungal enfeksiyon açısından YÇBT çekilebilir.

Hepatosplenik kandidiyazis için abdomen görüntüleme yapılabilir (19). Bir haftalık antibiyotik tedavisinin ardından yanıt alınamayan febril nütropenik hastalarda %33'e varan oranlarda *Candida* ve *Aspergillus* türlerine bağlı sistemik fungal enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Tetkik sonuçlarına göre gerekli görülmesi halinde ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (19,31). Nütropenik kanser hastalarının yaklaşık %22-34'ü bu kriterlere göre bir antifungal ilaç alacaktır ancak, yalnızca yaklaşık %4'ünde gösterilmiş bir invazif fungal enfeksiyon bulunmaktadır (35,36). Ateşin invazif fungal enfeksiyon için özellikle özgün olmayan bir dolaylı belirteç olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tek başına inatçı ateşe dayalı olarak her nütropenik hasta için ampirik antifungal tedavinin talep edilmesinin gerçek faydası sorgulanabilir.

Ampirik antifungal ajan seçimi olası mantar patojenlerine, toksisitelere ve maliyete bağlıdır. Eğer antifungal profilaksi uygulanmamışsa, kandidemi riski yüksektir. Flukonazol profilaksisi alan hastalar için, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar gibi flukonazole dirençli kandida enfeksiyonlarının veya invazif bir küf enfeksiyonunun gözlenmesi daha olasıdır. Amfoterisin B deoksikolat 30 yıldan fazla süredir tercih edilen standart ampirik ajan olmuştur. Birkaç çalışma lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B kolloidal dispersiyon, amfoterisin B lipid kompleksi, itrakonazol veya vorikonazol ve kaspofungin gibi başka antifungal ajanların rollerini tanımlamıştır (36,37). Bu alternatiflerin hiçbirinin bir etkinlik avantajı sağladığı kanıtlanmamış olmasına karşın, bunlar genel olarak orijinal ana ilaç olan amfoterisin B deoksikolattan daha az toksik bulunmuştur.

Fungal enfeksiyonların erken saptanmasındaki ilerlemeler ampirik antifungal tedavinin ısrarcı şekilde febril nütropenik hastaların tümünde zorunlu olup olmadığına dair kritik bir yeniden değerlendirmeyi başlatmıştır. Preemptif tedavi ile antifungal tedavi, yalnızca invazif enfeksiyon kanıtının testlerle ortaya koyulması durumunda verilmektedir. YÇBT, akciğerlerde veya sinüslerde anormalliklerin varlığını ortaya koyabilir. Bir halo belirtisi olan veya olmayan makronodüller, ilk tanı sırasında YÇBT'sinde invazif aspergilloz ile ilişkili en tipik bulgulardır (38). Halo belirtisi bulgusuna dayalı olarak *Aspergillus*'a karşı preemptif antifungal tedaviye başlanması anlamlı iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (39,40). İki fungal tanı testi, serum (1,3)- β -D-glukan ve galaktomannan, yaygın invazif fungal

enfeksiyonların saptanmasına yardımcı olabilir. Bu testler düşük riskli hastalar için önerilmemektedir. Çekici olmasına karşın, preemptif antifungal tedavi büyük ölçüde deneysel kalmaktadır.

Yapılan bir çalışmada toplam mortalite oranları ampirik antifungal tedaviye karşı preemptif antifungal tedaviye randomize edilen hastalar arasında farklı olmamasına rağmen, preemptif tedavi ile tedavi edilenler arasında daha fazla invazif fungal enfeksiyon atağı gözlenmiştir (41).

Kandidaya bağlı çok sayıda deri lezyonları veya oftalmit ile birlikte kandideminin tespit edilmesi dissemine enfeksiyonu gösterir. Nötropenik hastada yalnızca kandidemi olması, akut dissemine enfeksiyonun tek göstergesi olabilir (42). Kandidemide persistan fungemi ve metastatik komplikasyonların olmaması, kandidemiye bağlı klinik semptomlar ve nötropeni tablosu düzelmesi ve kan kültürlerinde üreme olmaması halinde 2 hafta daha tedavi devam etmesi önerilmektedir (43). Nötropeniden çıkmayı takiben devam eden veya tekrar ortaya çıkan ateş hepatosplenik kandidiyazisi düşündürülebilir. Hepatosplenik kandidiyazis, kronik dissemine kandidiyazistir. Klinikte üst kadranda ağrı, hassasiyet, sarılık, hepatomegali veya splenomegali görülürken, laboratuvarında alkalin fosfotaz yüksekliği, dokuda veya kan kültüründe kandida türü izole edilebilir. Batın BT'sinde veya USG'de karaciğer ve dalakta multipl abselerin görülmesi karakteristiktir. Tedavisi klinik olarak stabil hastalarda flukonazol (6 mg/kg), akut vakalarda veya tedaviye dirençli hastalarda ise amfoterisin B(0.6-0.7 mg/kg) veya lipozomal amfoterisin B(3-5 mg/kg)'dir (44).

2.2.9 Febril Nötropenik Hastaların İzleminde Alınabilecek Çevresel Önlemler

El hijyeni hastanede enfeksiyon bulaşmasının önlenmesinin en etkili yoludur. Standart bariyer önlemleri tüm hastalar için alınmalıdır. Bazı belirti veya semptomları sergileyen hastalar için gerektiğinde enfeksiyona özgün izolasyon uygulanmalıdır. HSCT alıcıları tek hastanın bulunduğu odalara yerleştirilmelidir.

AKHN yapılan hastalar, yüksek etkili partiküllü hava (HEPA) filtrasyonunun olduğu odalara yerleştirilmelidir. Yatan n6trogenik hastaların odalarında bitkilere, kuru veya taze çiçeklere izin verilmemelidir. Sağlık çalışanlarını hastalıklarını veya maruziyetlerini bildirme konusunda desteklemek için, hastanede çalışmadan muaf tutma s6zleşmeleri hazırlanmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Kasım 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 18 yaş ve üzeri hematolojik maligniteli febril nötropenik olgular üzerinde yapıldı. ESOGÜ TF Etik Kurulundan 13 Mayıs 2011 tarih ve 126 sayılı karar ile onay almıştır. Hastalar febril nötropeniye girdikten sonra taburcu veya exitus oluncaya dek günlük olarak takip edildi. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar ve solid malignensili hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Her bir hasta için tek bir febril nötropeni atağı çalışmaya dahil edildi. Toplam 320 febril nötropenik atak incelendi.

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmada veri toplama aracı olarak hasta takip formu kullanılmış olup formda hastalarla ilgili demografik bilgilerin yanı sıra primer hematolojik tanı, eşlik eden kronik hastalık olup olmadığı, yatış süresi, ApacheII skoru, MASCC skoru, ateş, tedavi başlangıcında hipotansiyon, ANS, CRP, galaktomannan, kan kültürü, idrar kültürü, profilaksi, tedavi, steroid kullanımı, periferik venöz kateter, santral venöz kateter, mekanik ventilatör, enteral nütrisyon, total parenteral nütrisyon, transfüzyon, bilinç kapalılığı, akut böbrek yetmezliği, mukozit, GM-CSF kullanımı, radyoloji ve enfeksiyon tanısı da bulunmaktadır. Çalışma süresince hasta takip formunda yer alan parametreler her bir hasta için doldurulmuştur.

3.2. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örnekler t testi kullanıldı.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan risk faktörlerini çok değişkenli incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde enter metodu ile değişkenler seçildi ve ilk kategoriler referans olarak alınarak risk oranları (Odds ratio) hesaplandı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p<0,01$ $p<0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

İzlenen 320 olgunun 48'inde (% 15) mortalite gelişti.

Tablo 4.1. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgularda mortalite ile ilgili risk faktörlerinin analizi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	n(272)	%	n(48)	%	
Erkek	142	52,2	23	47,9	0,347
Kadın	130	47,8	25	52,1	
Eşlik Eden Kronik Hastalık	102	37,5	29	60,4	0,003
Hipotansiyon	0	0	15	31,2	<0,001
Kan Kültüründe Üreme	47	23,2	16	38,1	0,037
İdrar Kültüründe Üreme	12	7,5	6	16,7	0,086
Tedavi Modifikasyonu Gerektirmeyen	79	29	3	6,2	<0,001
Tedavi Modifikasyonu	193	71	45	93,8	
Steroid Kullanımı	25	9,20	17	35,4	<0,001
İdrar Sondası	9	3,30	15	31,2	<0,001
Santral Venöz Kateter	0	0	8	16,7	<0,001
Mekanik Ventilator	0	0	6	12,5	<0,001
Parenteral Nutrisyon	17	6,2	17	35,4	<0,001
Transfüzyon	194	71,3	48	100	<0,001
Akut Böbrek Yetmezliği	3	1,1	15	31,2	<0,001
GM-CSF Kullanımı	25	9,3	5	10,4	0,488
YÇBT'de Fungal Enfeksiyon	67	24,6	18	37,5	0,049
Nedeni Açıklanamayan Ateş	146	53,7	18	37,5	0,028
Klinik/Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyon	126	46,3	30	62,5	0,027
Gaitada VRE Kolonizasyonu	67	24,6	19	39,6	

GM-CSF: Koloni stimüle edici faktör (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, VRE: Vankomisin dirençli enterokok (Vancomycin-resistant Enterococcus)

Tablo 4.2. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgulardaki mortalite ile ilgili niceliksel risk faktörlerinin analizi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	49,8	17,236	57,6	18,088	0,003
ApacheII Skoru	6,4	1,468	15,1	6,035	<0,001
MASCC Skoru	20,6	1,862	17,9	1,762	<0,001
Yatış Süresi	21,4	10,477	24,6	14,107	0,225
ANS Başlangıç Değeri	140,9	173,42	141,6	155,513	0,57
Nütropenik Gün Sayısı	9,3	6,28	14,5	8,749	<0,001
CRP İlk Ölçüm	8,5	7,633	12,1	5,609	<0,001
CRP Son Ölçüm	5,5	6,456	16,8	6,411	<0,001

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer, ANS: absolü nötrofil sayısı, CRP: C-Reaktif Protein, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Çalışmamızda mortalite gelişen olgularda kadın hasta oranı (%52,1) erkek hasta oranı (%47,9) idi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mortalite gelişen olgularda diabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi eşlik eden kronik hastalık oranı (%60,4), mortalite gelişmeyen (%37,5) olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. (p=0,003).

Mortalite gelişen olgularda, febril nütropeni tedavi başlangıcında saptanan hipotansiyon (%31,2) ve akut böbrek yetmezliği (%31,2) oranları, mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Mortalite gelişen olgularda bakteriyemi görülme oranı (%38,1), mortalite gelişmeyen (%23,2) olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,037). Mortalite görülen olgularda üriner sistem enfeksiyonu görülme oranı (%16,7) mortalite gelişmeyen (%7,5) gruba göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,086). Febril nütropeni tedavi izleminde antibiyoterapi modifikasyonu gerektiren olgularda mortalite oranı (%93,8), tedavi modifikasyonu gerektirmeyen (%6,2) olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001).

Mortalite gelişen olgularda febril nütropeni izlemi boyunca herhangi bir dönemde steroid kullanım oranı (%35,4), mortalite gelişmeyen (%9,2) olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Mortalite gelişen olgularda tedavi başlangıcında;

idrar sondası (%31,2), santral venöz kateter (%16,7), mekanik ventilatör kullanım oranı (%12,5) mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

Mortalite gelişen olgularda parenteral nutrisyon ile beslenme (%35,4) ve transfüzyon uygulanma oranları (%71,3), mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

Mortalite, fungal enfeksiyon görülen veya fungal enfeksiyon şüphesi olan olgularda (%37,5 $p=0,049$) anlamlı olarak daha yüksekti. Mortalite, klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan olgularda (%62,5 $p=0,028$) anlamlı olarak yüksekti. Mortalite gelişen olgularda dışkıda VRE kolonizasyonu görülme oranı (%39,6), mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,027$).

Mortalite görülen olgularda; yaş, ApacheII skoru, nütropenik gün sayısı, CRP ilk ölçüm ve CRP son ölçüm değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Mortalite görülen olgularda MASCC skoru anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$).

Tek değişkenli analiz sonrası anlamlı olan değişkenler, mortaliteye etki eden risk faktörleri olarak çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgulardaki mortalite ile ilgili risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	Mortalite gelişmeyen	Mortalite gelişen	P	OR	95% C.I.for OR	
	n(272)	n(48)			En düşük	En yüksek
Steroid kullanımı	25	17	0,085	3,4	0,8	13,5
Parenteral nutrisyon	17	17	0,306	1,9	0,5	6,8
Akut böbrek yetmezliği	3	15	0,002	78,7	4,8	1288,9
YÇBT'de fungal enfeksiyon	67	18	0,936	1,1	0,3	3,8
Gaitada VRE kolonizasyonu	67	19	0,014	4,7	1,4	15,9
MASCC Skoru<21	121	46	0,52	1,4	0,5	4,1
ApacheII Skoru>7	62	48	<0,001	35,6	10,4	121,9
Yaş>55	120	32	<0,001	9,3	3,2	27,2
Eşlik eden kronik hastalık	102	29	0,214	1,8	0,7	4,4
Kan kültüründe üreme	47	16	0,111	2,8	0,8	9,8

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, VRE: Vancomycin-resistant Enterococcus, MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer, CRP: C-Reaktif Protein OR: Odds ratio

Tedavi modifikasyonu gerektiren olgularda mortalite riski, tedavi modifikasyonu gerektirmeyen olgulara göre 33,6 (10,1 – 111,9) kat yüksekti ($p<0,001$). Böbrek yetmezliği olan olgularda mortalite riski, olmayan olgulara göre 78,7 (4,8 – 1288,9) kat yüksekti ($p=0,002$). Dışkıda VRE kolonizasyonu olan olgularda mortalite riski, olmayan olgulara göre 4,7 (1,4 – 15,9) kat yüksekti ($p=0,014$). ApacheII skoru >7 olan olgularda mortalite riski, <7 olan olgulara göre 35,6 (10,4 – 121,9) kat yüksekti ($p<0,001$). Yaşı 55'ten büyük olan olgularda mortalite riski, yaşı 55'ten küçük olan olgulara göre 9,3 (3,2 – 27,2) kat yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Altta yatan primer hematolojik malignite tanısının mortaliteye göre dağılımı

Tanı	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen	
	n(272)	%	n(48)	%
AML	167	61,4	19	39,6
ALL	35	12,9	9	18,8
KML	9	3,3	3	6,3
KLL	12	4,4	0	0
NHL	18	6,6	9	18,8
HL	7	2,6	0	0
MDS	18	6,6	2	4,2
MM	3	1,1	6	12,5
WM	3	1,1	0	0

AML: Akut Miyeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KML: Kronik Miyeloid Lösemi, KLL: Kronik Lenfositler Lösemi, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, MDS: Myelodisplastik Sendrom, HL: Hodgkin Lenfoma, MM: Multipl Miyeloma, WM:Waldenström Makroglobulinemisi

Mortalite gelişmeyen olguların altta yatan hematolojik malignite tanıları sırasıyla; 167'si (%61,4) AML, 35'i (%12,9) ALL, 18'i (%6,6) NHL, 18'i (%6,6) MDS, 12'si (%4,4) KLL, 9'u (%3,3) KML, 7'si (%2,6) HL, 3'ü (%1,1) MM ve 3'ü (%1,1) Waldenström Makroglobulinemisi idi.

Mortalite gelişen olguların 19'u (%39,6) AML, 9'u (%18,8) ALL, 9'u (%18,8) NHL, 6'sı (%12,5) MM, 3'ü (%6,3) KML ve 2'si (%4,2) MDS idi.

Tablo 4.5. Altta yatan primer hematolojik malignite tanılarının mortalite riski üzerine etkisi

Tanı	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P	OR	OR %95 Güven aralığı	
	n(272)	%	n(48)	%				
AML	167	61	19	40	0,005	2,43	1,3	4,55
ALL	35	13	9	19	0,275	1,56	0,7	3,5
KML	9	3	3	6	0,323	1,95	0,51	7,47
KLL	12	4	0	0	0,138	1,18	1,13	1,24
NHL	18	7	9	19	0,005	3,26	1,37	7,76
HL	7	3	0	0	0,261	1,18	1,13	1,24
MDS	18	7	2	4	0,518	1,63	0,37	7,26
MM	3	1	6	13	<0,001	12,81	3,09	53,18
WM	3	1	0	0	0,465	1,18	1,12	1,23

AML: Akut Miyeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KML: Kronik Miyeloid Lösemi, KLL: Kronik Lenfositler Lösemi, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, MDS: Myelodisplastik Sendrom, HL: Hodgkin Lenfoma, MM: Multipl Miyeloma, WM:Waldenström Makroglobulinemisi, OR: Odds ratio

AML tanısı alan olgularda mortalite riski 2,43 (1,30 – 4,55) kat yüksekti (p=0,005). NHL tanısı alan olgularda mortalite riski 3,26 (1,37 – 7,76) kat yüksekti (p=0,005). MM tanısı alan olgularda mortalite riski 12,81 (3,09 – 53,18) kat yüksekti (p=0,000). Diğer tanılarda risk istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.6. Mortalite gelişen hastalardaki kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Kan kültürü	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen	
	n(272)	%	n(48)	%
Üreme yok	156	57,4	26	54,2
KNS	16	5,9	4	8,3
<i>Enterococcus</i>	10	3,7	0	0
<i>S. maltophilia</i>	7	2,6	0	0
<i>E. coli</i>	3	1,1	1	2,1
<i>Klebsiella</i>	3	1,1	3	6,3
<i>Pseudomonas</i>	3	1,1	3	6,3
<i>Acinetobacter</i>	0	0	3	6,3
MSSA	3	1,1	2	4,2
MRSA	2	0,7	0	0
Kültür alınmamış	69	25,4	6	12,5

KNS: Koagülaz negatif stafilokok, MSSA: Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

Mortalite gelişmeyen olguların 69'undan (%25,4) kültür alınmadığı tespit edilmiştir. Mortalite gelişmeyen olguların 156'sının (%57,4) kan kültüründe üreme olmadı, 47'sinde (%17,2) üreme oldu. Üreme olan olguların 16'sında (%5,9) KNS, 10'unda (%3,7) *Enterococcus* (vankomisin duyarlı), 7'sinde (%2,6) *S. maltophilia*, 3'ünde (%1,1) *E. coli*, 3'ünde (%1,1) *Klebsiella*, 3'ünde (%1,1) *Pseudomonas*, 3'ünde (%1,1) MSSA ve 2'sinde (%0,7) MRSA saptanmıştır.

Mortalite gelişen olguların 6'sından (%12,5) kan kültürü alınmadığı tespit edildi. 26'sının (%54,2) kan kültüründe üreme olmadı, 16'sında (%33,3) üreme oldu. Üreme olan olguların 4'ünde (%8,3) KNS, 3'ünde (%6,3) *Klebsiella*, 3'ünde (%6,3) *Pseudomonas*, 3'ünde (%6,3) *Acinetobacter*, 2'sinde (%4,2) MSSA ve 1'inde (%2,1) *E. coli* saptandı.

Tablo 4.7. Mortalite gelişen hastalardaki idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

İdrar kültürü	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen	
	n(272)	%	n(48)	%
Üreme yok	148	54,4	30	62,5
<i>E. coli</i>	9	3,3	1	2,1
<i>Klebsiella</i>	0	0	2	4,2
Kandida	3	1,1	3	6,3
Kültür alınmamış	112	41,2	12	25

Mortalite gelişmeyen 112 hastadan (%41,2) idrar kültürü alınmadığı tespit edildi. Mortalite gelişmeyen 148 olgunun (%54,4) idrar kültüründe üreme olmadı, 12'sinde (%4,4) üreme oldu. Bununla birlikte mortalite gelişmeyen hastaların 9'unda (%3,3) *E. coli* (%1,1), 3'ünde (%1,1) kandida tespit edilmiştir.

Mortalite gelişen olguların 12'sinden (%25) idrar kültürü alınmadığı tespit edildi. Mortalite gelişen olguların 30'unda (%62,5) idrar kültüründe üreme saptanmamış olup, toplam 6 olgunun idrar kültüründe üreme saptandı. Üreme saptanan olguların 3'ünde (%6,3) kandida, 2'sinde (%4,2) *Klebsiella* ve 1'inde (%2,1) *E. coli* üredi.

Tablo 4.8. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların mortaliteye etkisi

		Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
		n(272)	%	n(48)	%	
Kan Kültürü	Gram-negatif	16	34	10	62,5	0,045
	Gram-pozitif	31	66	6	37,5	

Mortalite gelişmeyen olguların 31'inin kan kültüründe (%66) Gram-pozitif, 16'sının (%34) ise Gram-negatif mikroorganizma ürediği tespit edildi. Mortalite gelişen olguların 10'unun (%62,5) kan kültüründe Gram-negatif, 6'sının (%37,5) ise kan kültüründe Gram-pozitif mikroorganizma ürediği tespit edildi. Sonuç olarak, kan kültüründe Gram-negatif üreme olan olgularda mortalite oranı, Gram-pozitif olanlara göre 3,23 (1-10,49) kat daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 4.9. Eşlik eden kronik hastalıkların mortalite riski üzerine etkisi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	n(272)	%	n(48)	%	
Diabetes Mellitus	37	13,6	6	12,5	0,525
Koroner Arter Hastalığı	9	3,3	6	12,5	0,014
Akciğer Hastalığı	6	2,2	6	12,5	0,004
Tiroid Bozukluğu	13	4,8	1	2,1	0,351

Mortalite gelişmeyen olguların 37'sinde (%13,6), mortalite gelişen olguların 6'sında (%12,5) diabetes mellitus olduğu görülmektedir. Diabetes mellitus hastalığının mortalite riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Mortalite gelişmeyen olguların 9'unda (%3,3) koroner arter hastalığı, mortalite gelişen olguların ise 6'sında (%12,5) koroner arter hastalığı olduğu görülmektedir. Koroner arter hastalığı olan olgularda mortalite oranı 4,1 (1,41-12,33) kat yüksekti.

Mortalite gelişmeyen olguların 6'sının (%2,2) akciğer hastalığı; mortalite gelişen olguların 6'sının (%12,5) akciğer hastalığı olduğu görülmektedir. Akciğer hastalığı olan olgularda mortalite oranı 6,3 (1,95-20,56) kat yüksekti.

Mortalite gelişmeyen olguların 13'ünde (%4,8) tiroid bozukluğu, mortalite gelişen olguların ise 1'inde (%2,1) tiroid bozukluğu olduğu görülmektedir. Tiroid bozukluğunun mortalite riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Tablo 4.10. Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların mortalite üzerine etkisi

Enfeksiyon Tanısı	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	n(272)	%	n(48)	%	
İdrar Yolu Enfeksiyonu	10	7,9	6	20	0,02
Bakteriyemi	39	31	14	46,7	0,013
Akciğer Enfeksiyonu	53	42,1	9	30	0,543
Hepatosplenik Kandidiyazis	3	2,4	1	3,3	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	18	14,3	0	0	
Karaciğer Absesi	3	2,4	0	0	

Mortalite gelişmeyen olguların 146'sı (%53,7) nedeni açıklanamayan ateş olarak değerlendirilirken, 10'unda (%3,7) idrar yolu enfeksiyonu, 39'unda (%14,3) bakteriyemi, 12'sinde (%4,4) mukozit, 53'ünde (%19,5) akciğer enfeksiyonu, 3'ünde (%1,1) hepatosplenik kandidiyazis, 6'sında (%2,2) yumuşak doku enfeksiyonu ve 3'ünde (%1,1) karaciğer absesi saptanmıştır.

Mortalite gelişen olguların 18'i (%37,5) nedeni açıklanamayan ateş olarak değerlendirildi. Bununla birlikte mortalite gelişen olguların 6'sında (%12,5) idrar yolu enfeksiyonu, 14'ünde (%29,2) bakteriyemi, 9'unda (%18,8) akciğer enfeksiyonu, 1'inde (%2) hepatosplenik kandidiyazis saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonu olan olgularda mortalite oranı göre 3,7 (1,29-10,84) kat yüksekti. Bakteriyemi olan olgularda mortalite oranı göre 2,4 (1,21-5,00) kat yüksekti.

Tablo 4.11. Klinik veya mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyonun mortalite üzerine etkisi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	n(272)	%	n(48)	%	
Nedeni Açıklanamayan Ateş	146	53,7	18	37,5	0,028
Klinik veya Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyon	126	46,3	30	62,5	

Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanan olgularda mortalite oranı (%62,5), mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,028).

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde oldukça yoğun kemoterapi protokollerinin ve girişimsel işlemlerin gelişmesi hastaların iyileşme oranlarında ciddi artışa neden olurken bu tedavilerin neden olduğu immünsüpresyon, enfeksiyon sıklığında da artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda derin (ANS<100) veya uzamış nötropeni (nötropenik gün sayısı>10), enfeksiyon için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (19,45). Enfeksiyonlar immünsüpresif konakçıda beklenenden daha ağır ve atipik seyredebilmektedir. Febril nötropenik hastalara yaklaşım standart uygulama gibi görülse de konu üzerine yapılan çok sayıda çalışma bu hasta grubunun kendi içerisinde riske dayalı alt gruplara ayrılması gerektiğini göstermiştir. Bu hastaların düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere alt gruplara ayrılması tedavi yaklaşımını açık bir şekilde değiştirmiştir. Düşük riskli hastaların ayaktan oral antibiyotik tedavisi, yüksek riskli hastaların ise hastaneye yatırılarak intravenöz geniş spektrumlu monoterapi uygulaması günümüzde kabul gören yaklaşımlardır.

Febril nötropenik olguların hastaneye başvurusunda ampirik tedavi planlanırken ilk yapılması gereken şey hastanın risk grubunun belirlenmesidir ki risk grubu belirlenirken en sık MASCC kriterleri kullanılmaktadır (20). Risk değerlendirmesi hastada febril dönemde önemli komplikasyon gelişme olasılığını öngörmesinin yanı sıra düşük riskli hastaların belirlenerek tedavilerinin ayaktan oral antibiyotik ile yapılabilmesine imkan tanır. MASCC skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli hastalar olup oral veya intravenöz ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi alabilirler.

Genel yoğun bakım ünitesi hastaları için hastalık ciddiyetini değerlendiren ilk skorlama sistemi Knaus ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir (46). Yedi organ sistemine ait olan 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir skala yardımıyla verilen 0-4 arası puanların toplamı ApacheII skorunu oluşturmaktadır. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılmasının hastanede geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılması esastır. Toplam ApacheII skoru hastalığın ciddiyetini göstermektedir (46). Çalışmamızda ApacheII

skoru 7'nin üzerinde olan hastaların mortalite riskinin 7'nin altında olanlara göre 35,6 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamız sonucunda toplam 320 olgunun 48' inde (%15) mortalite görüldüğü tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda kemoterapi alan olguların %80'den fazlasında nötrojeni süresinde en az bir kez ateş atağı ortaya çıktığı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen olguların yaklaşık %5-10'unun kaybedildiği bildirilmiştir (47,48). Mario ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi olan bakteriyemili febril nötrojenik olgular üzerinden yaptığı çalışmada toplam 217 hastanın 44'ünde(%20,3) mortalite saptanırken Wisplinghoff ve arkadaşlarının 2340 hasta üzerinden yaptığı çalışmada ise nötrojenik hastalar için mortalite oranı %36 olarak saptanmıştır.

Mortalite gelişen olgularda tedavi başlangıcında hipotansiyon saptanma oranı mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hastalarda hipotansiyon varlığına göre yapılan karşılaştırma neticesinde hipotansiyonu olan hastaların ApacheII skorlarının daha yüksek olduğu ve hipotansiyonu olan hastalar ile hipotansiyonu olmayan hastalar arasında Apache skoruna göre kuvvetli farklılık olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hipotansiyonu olan hastaların daha düşük MASCC skoru elde ettikleri ve dolayısıyla daha yüksek risk grubunda oldukları tespit edilmiş olup gruplar arasında kuvvetli anlamlılık tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar göstermektedir ki hipotansiyon risk düzeyini ciddi ölçüde etkilemektedir. Gencer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer bir şekilde hastaneye yatış sırasında hipotansiyonu olan olgularda mortalite, olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (49).

Çalışmamızda mortalite gelişen olgularda bakteriyemi görülme oranı mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Gram-negatif bakteriyemisi olan olgularda mortalite riskinin, Gram-pozitif bakteriyemisi olanlara göre 3,23 (1-10,49) kat daha yüksek olduğu tespit edildi. Febril nötrojenik olgularda mortal seyreden enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir (50). 1970'li yıllarda Gram-negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak Gram-pozitif mikroorganizmaların sıklığında artış saptanmıştır (45). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin

sıklığında yeniden bir artış gözleendiği bildirilmiştir (51,52). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Klustersky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Gram-pozitif mikroorganizmaların Gram-negatif mikroorganizmalara göre daha yaygın şekilde izole edilmesine karşın, Gram-negatif bakteriyemiler daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiş (%18'e karşı %5). Velasco ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Gram-pozitif bakteriyemi oranını %56, Gram-negatifleri ise %32 oranında saptamışlar (53). Çağatay ve arkadaşlarının 238 febril nötropenik hastada yaptıkları çalışmada 24 olgunun (%10) kan kültüründe üreme saptarken üreme olan kan kültürlerinden 23'ünden Gram-negatif bakterilerin, birisinden kandida ürerken, hiç Gram-pozitif bakteri izolasyonu yapamadıklarını bildirmişlerdir (54).

Antibiyotik modifikasyonu gereken hastalarda mortalite oranı mortalite gelişmeyen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte çalışma neticesinde tedavi modifikasyonu gereken olgularda mortalite riskinin, tedavi modifikasyonu gerektirmeyen olgulara göre yaklaşık olarak 33,6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özden ve arkadaşlarının Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yatan 100 kanserli hastalarda saptanan febril nötropeni atağının incelenmesi sonucunda tedavi modifikasyonu gerektirmeyen olguların oranı %61, tedavi modifikasyonu yapılan olguların oranı ise %39 olarak hesaplanmıştır. Tedavi modifikasyonu gerektirmeyen olgularda mortalite oranı %8 iken, tedavi modifikasyonu yapılan olgularda mortalite oranı %7 olarak saptanmıştır ve bu iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. EORTC nin yaptığı bir çalışmada ise başlangıç antibiyoterapiye yanıt veren ancak sonrasında sekonder enfeksiyon gelişen olguların %31'inde mikrobiyolojik olarak dökümante, %30'unda klinik olarak dökümante enfeksiyon saptanmış, %30'u da nedeni açıklanamayan ateş olarak değerlendirilmiş. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilen enfeksiyonların %43'ünü fungal enfeksiyonlar, %31'ini bakteriyemiler ve %25'ini viral enfeksiyonlar oluşturmuş. Sekonder enfeksiyonların mortalitesi daha yüksek bulunmuş (55).

Çalışmamızda mortalite gelişen olgularda, febril nötropeni nedeniyle tedavi alan hastaların izlem boyunca herhangi bir dönemde steroid kullanma oranı mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer bir şekilde

Mario ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da steroid kullanımı olan olgularda mortalite riskinin 2,9 kat arttığı tespit edilmiştir (56).

Mortalite gelişen olgularda idrar sondası, santral venöz kateter ve mekanik ventilatör kullanım oranları mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Üriner sistem enfeksiyonları en fazla görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında yer almakta olup nozokomiyal enfeksiyonların %40'ını oluşturmaktadır. Başlıca nedeni sonda, kateter, sistoskop gibi ürolojik araçların kullanılmasıdır.

Çalışmamızda mortalite gelişen olgularda ortalama nütropenik gün sayısı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Mortalite gelişen olgularda ortalama nütropenik gün sayısı 14, mortalite gelişmeyen olgularda ise 9 gün olarak saptanmıştır. Darmon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzamış nütropeni ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken Mario ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzamış nütropenili hastalarda, nütropenisiz veya nütropenisi 10 günden az süren hastalara göre mortalite riski 6 kat daha yüksek saptanmıştır (56,58).

Mortalite gelişen olgularda hastaneye başvuru anında akut böbrek yetmezliği saptanma oranının, mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra hastaneye yatış sırasında akut böbrek yetmezliği saptanan olguların mortalite riskinin, akut böbrek yetmezliği saptanmayan olgulara göre 78,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Mario ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akut böbrek yetmezliğinin mortaliteyi 8,6 kat artırdığı saptanmış (56). Benzer bir şekilde Benoit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut böbrek yetmezliğinin mortaliteyi artırdığı saptanmış (57).

Aspergillus türlerinin neden olduğu invazif fungal enfeksiyonlar özellikle nütropenik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. *Aspergillus* türleri nütropenik hastalar da en sık invazif pulmoner aspergilloz olarak karşımıza çıkmaktadır ve mortalite oranı %30-60 civarındadır (59). Çalışmamızda mortalite gelişen 48 olgudan 18'inde klinik veya radyolojik olarak fungal enfeksiyon şüphesi tespit edilmiş olup bu olgularda mortalite oranı %37,5 olarak saptanmıştır ve mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pegano ve

arkadaşlarının hematolojik maligniteli 11.802 hasta üzerinden yaptığı çalışmada 538 (4.6%) hastada fungal enfeksiyon gelişmiş olup bunların 209' unda (%39) mortalite görülmüştür (60). Nötropenik ve immün sistemi baskılanmış olgularda fungal enfeksiyonlar hala en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Mortalite gelişen olgularda klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanma oranı, mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda febril nötropeni olgularının yaklaşık %45-50'si mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %25'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorisine alınmış, %25-30'unda ise enfeksiyon odağı saptanamamıştır (61). Kandemir ve arkadaşları, 81 kanserli hastada febril nötropeni ataklarını kategorize ederken %41'ini klinik olarak, %28'ini mikrobiyolojik olarak tanımlamışlar, %31'inde ateşin nedenini bulamadıklarını bildirmişlerdir (62). Çalışmamızda ise mortalite görülen olgularda ateş nedeni olarak olguların 30 (%62.5)'unda klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmış olup, 18(%37.5) olgu ise nedeni açıklanamayan ateş olarak değerlendirilmiştir. Mehmet Özden ve arkadaşlarının 100 hasta üzerinden yaptığı çalışmada kaybedilen 15 olgumuzun 13'ü klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyona bağlı olduğu saptanmıştır (63).

Mortalite gelişen olgularda gaitada VRE kolonoizasyonu görülme oranının, mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda gaitada VRE kolonizasyonu tespit edilen olgularda mortalite riskinin VRE kolonizasyonu saptanmayan olgulara göre 4,7 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda hastanelerde VRE kolonizasyonu veya enfeksiyonu sıklığı giderek artış göstermektedir. 1970'li yıllardan itibaren üçüncü kuşak sefalosporinler ve vankomisin gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması neden olarak gösterilmektedir (64). VRE kolonizasyonu sıklıkla immün yetmezliği olan hasta grubunda saptanmaktadır. Bunun nedeninin immünsüpresif ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmüş (65). Matar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2115 hastanın %4.7'sinde VRE kolonizasyonu saptanırken, %29'unda bakteriyemi geliştiği görülmüş. Ülkemizde Aygün ve arkadaşlarının çalışmasında, hastanede yatan riskli olgularda VRE kolonizasyonu %1.9 olarak bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda ise toplam 320 hastanın 86'sında (%26,7) gaitada VRE kolonizasyonu saptanmış

olup bunların 19'unda (%22) mortalite görülmüştür. Hastalarımızın kan veya idrar kültürlerinde VRE tespit edilmemiştir.

Mortalite görülen olgularda MASCC skoru anlamlı olarak düşüktü ($P<0,001$). MASCC kriterlerine göre çalışmamızdaki olguların 153'ü düşük risk grubunda (MASCC skoru 21'e eşit veya 21'den yüksek), 167'si ise yüksek risk grubunda (MASCC skoru 21'den küçük) değerlendirildi. Düşük risk grubunda mortalite oranı %1,3 iken, yüksek risk grubunda mortalite oranı %27,5 olarak saptandı. Klustersky ve arkadaşları tarafından bakteriyemili hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada MASCC skoru 21'e eşit veya 21'den yüksek olan hastalarda mortalite %3, MASCC skoru 21'den küçük olan hastalarda ise mortalite %19 bulunmuştur (20). Kaybedilen 48 olgunun 46'sının yüksek risk grubunda olması MASCC skorlama sisteminin duyarlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda 55 yaşın üzerindeki olgularda mortalite riskinin 55 yaş altındakilere göre 9,3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mario ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hematolojik maligniteli ve bakteriyemili olgulardan, 55 yaş üzerindekiilerin 55 yaş altındakilere göre mortalite riskini 3,4 kat artırdığı saptanmış (56). Nørgaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer bir şekilde 55 yaş üstü olgularda mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (67).

Febril nötropeni nedeniyle tedavi izleminde başlangıç CRP değerleri yüksek olan olgularda mortalite riski başlangıç CRP değerleri düşük olanlara göre 1,1 kat daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte son CRP değerleri yüksek olan olgularda mortalite riskinin son CRP değerleri düşük olan olgulara göre 1,2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Suzan Şahin'in 2008 yılında 538 hasta üzerinden yaptığı çalışmada ise başlangıç CRP değerlerinde enfeksiyon ve mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış fakat enfeksiyon ve mortalite yönünden son gün CRP değerleri ise anlamlı bulunmuş. Başlangıç CRP değerleri ile son CRP değerleri karşılaştırıldığında tüm olgularda başlangıca göre son CRP'lerde belirgin bir düşme gözlenmiş. Mortalite görülen olgularda son CRP değerlerinin başlangıca göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (68).

Çalışmamızda mortalite gelişmeyen hastaların 167'si AML, 35'i ALL, 9'u KML, 12'si KLL, 18'i NHL, 7'si HL, 18'i MDS, 3'ü MM ve 3'ü de Waldenström Makroglobulinemisi tanıları mevcuttu. Mortalite gelişen olguların ise 19'unun AML, 9'unun ALL, 9'unun NHL, 6'sının MM, 3'ünün KML, 2'sinin MDS tanıları olduğu görülmüştür. AML tanısı alan olgularda mortalite riski diğer hematolojik malignite tanılarına göre 2,4 kat, NHL tanısı alan olgularda mortalite riski 3,2 kat, MM tanısı alan olgularda ise mortalite riski 12,8 kat yüksek saptandı. Diğer tanılarda risk istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar dikkate alındığında MM, NHL ve AML hastalarında febril nötropeni geliştiğinde mortalite riskinin diğer hematolojik malignitelere göre yüksek olduğu görülmektedir. MM tanılı febril nötropenik olgularda mortalitenin beklenenden yüksek bulunmasının nedeninin hasta sayısının az olmasına ve mortalite gelişen hastaların hastaneye başvuruları sırasında septik bulguları olmasına bağlanmıştır. Kemoterapiye bağlı nötropeni sonrasında mortalite gelişen akut lösemi olguları incelendiğinde bu olgularda enfeksiyon saptanma oranı %50-80 iken, lenfomalarda ise %50 civarındadır (47,48). Mario ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalar üzerinden yaptığı bir çalışmada KML'nin mortalite riskini 4,1 kat, MM 'un ise 1,5 kat artırdığı saptanmıştır (56).

Elde edilen sonuçlar dikkate alındığında, çalışmamıza giren elli beş yaş üstü hematolojik malignitesi olan, febril nötropeni tedavisi izlemi sırasında antibiyotik modifikasyonu gerektiren olgularda, tedavi başlangıcında hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği bulguları olan olgularda, ApacheII skoru yedinin altında olan olgularda, tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen CRP değerleri yüksek saptanan olgularda ve gaitada VRE kolonizasyonu olan olgularda mortalite riskinin arttığı saptanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen sonuçlar dikkate alındığında, çalışmamıza giren elli beş yaş üstü hematolojik malignitesi olan, febril nütropeni tedavisi izlemi sırasında antibiyotik modifikasyonu gerektiren olgularda, tedavi başlangıcında hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği bulguları olan olgularda, ApacheII skoru yedinin altında olan olgularda, tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen CRP değerleri yüksek saptanan olgularda ve gaitada VRE kolonizasyonu olan olgularda mortalite riskinin arttığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of Neutropenic Fever: Value of Serum and Plasma Parameters in Clinical Practise. *Chemotherapy*.2000;46:77-85.
2. Ali R. 2010. Hematolojik Maligniteler. Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi;2010.s.333-350.
3. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi.2008.s.481-492. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*2003;362:2095_100
4. Mehta AB, Hoffbrand AV, Heamatology At a Glance.1.baskı. Blackwell Publishing;2000.p.54-55.
5. Estey E, Dohner H. Acute miyeloid leukaemia. *Lancet*.2006;368:1894-1907.
6. Değirmenci S. Hematolojik Maligniteli Olgularda Sosyodemografik Özelliklerin İncelenmesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, 2009.
7. Brunstein CG, McGlave PB. The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(1):23-31.
8. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G et al. Essential thrombocythemas. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*.1986; 58(11):2440-2447.
9. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H et al. South Thames Haematology Specialist, Committee. The incidence and outcome of miyeloid malignancies in 2112 adult patients in southeast England. 2006;91(10):1400-1404.
10. Cao M, Olsen RJ, Zu Y. Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(8):1126-1132.
11. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(2):174-194.
12. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008;22(8); 1494-1502.
13. Cartwright R, Brincker H, Carli PM et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer*.1999;35(4):627-633.
14. Munker R, Hiller E, Paquette R. Hodgkin' s Disease. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management*. New Jersey:Humana Pres.2000;173-181.

15. Adamson P, Bray F, Costantini AS et al. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer*.2007;43(2):391-401.
16. Yetiřyiđit T. Multipl Miyelomlu Hastalarda evresel Kan Lenfosit Alt Tiplerinin Klinik Laboratuvar Parametreleri ve Prognoz İlişkisi. İ Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Edirne, 2006.
17. Ishida T, Dorfman HD. Plasma cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 1995;24(1):47-51.
18. Saba R. Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Deđerlendirme. Akova M, Akan H (editörler). *Febril Nötropeni*. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi;2010.s.97-102.
19. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients in cancer. *Clin Infect Dis*.2010;34:730-751.
20. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein RB et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*.2000;18: 3038-3051.
21. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial, *Critical Reviews in Oncology Hematology*.2010.
22. Paul M, Yahav D, Fraser A et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAC*. 2006;57:176-189.
23. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:S32-37.
24. Freifeld AG, Bow EJ., Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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;52:56-93.
25. Robinson JO, Lamoth F, Bally F et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One*. 2011.

26. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:721-728.
27. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.*2007;39:775-781.
28. Seyman D, Mamikoğlu L. Febril Nötropenik hastada Laboratuvar Yaklaşımı. *Febril Nötropeni Bilimsel Tıp Yayınevi*;2010.s.103-117.
29. Marti MF, Cullen MH, Rolia F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology.*2009;20 (Suppl 4): 166-169.
30. Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*2007;7:338-348.
31. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2005;42.
32. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:119-126.
33. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol.*2005;75:1-13.
34. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL et al. Neutropenic enterocolitis in adults. Case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.*2005;50:215-220.
35. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.*2007;356:348-359.
36. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.*2004;351:1391-1402.
37. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving

- broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*2001;135:412-422.
38. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.*2001;19:253-259.
 39. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.*2005; 41:1242-1250.
 40. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007.
 41. Cordonnier C, Engelhard D, Ljungman P, et al. On behalf of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant. 2001.
 42. Uzun Ö. Nötropenik konakçıda invazif fungal enfeksiyonlar: Sık rastlananlar, nadir etkenler. Febril nötropenide fungal enfeksiyonlar ve tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2004.s.9-22.
 43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes, D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*2009;48:503.
 44. Uzun Ö. 2006. Dissemine kandidiyazis. Akova M, Akan H (editörler). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006.s.67-84.
 45. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.*2003;36:1103-1110.
 46. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med.*1981; 9:591-597.

47. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi.1988; 21(1):71-87.
48. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia:epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005; 40 Suppl 4:S240-S245.
49. Gencer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors febrile episodes in neutropenic cancer patients. J Infect. 2003;47:65-72.
50. Öztürk R. Febril nötropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitabı. Ankara; 2004.s.15-25.
51. Akova M. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Program ve Özet Kitabı. Özet no. O-13. Antalya; 2001.
52. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res. 2000;31:388-392.
53. Velasco E, Byington R, Martins CS et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect. 2004;10:542-549.
54. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M ve ark. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. Klimik Dergisi.2001;14:7-9.
55. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host general principles. In: Mandell GL, Bennett Je, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone.2000.s.3079-3090.
56. Mario Tumbarello, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.2009.s.320-326
57. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a lifethreatening complication. Crit Care Med.2003; 31:104-112.

58. Darmon M, Azoulay E, Alberti C et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med.*2002; 28:1775-1780.
59. Halis Akalın, Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics.2011;4(2).
60. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study, *Haematologica.*2006; 91:1068-1075
61. Pizzo PA. 1993. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.*1993;328: 1323-1332.
62. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N ve ark. Febril nütropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirmesi. *ANKEM Dergisi.*2006;98-102.
63. Özden M, Denk A, Demirdağ K. Febril Nütropenik Olgular ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.*2013.
64. Sakka V, Tsiodras S, Galani L et al. Risk factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect.*2008; 14(1): 14-21.
65. Bakir M, Bova JL, Newell KA et al. Epidemiology and clinical consequences of vancomycin-resistant enterococci in liver transplant patients. *Transplantation.*2001; 72(6): 1032-1037.
66. Aygün H, Memikoğlu O, Tekeli A ve ark. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun surveyansı. *Türk Anest Rean Der Dergisi.*2008;36(3): 168-173.
67. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, et al. Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2006; 132: 25-31.
68. Şahin S. Febril nütropenik olgularda C-Reaktif Proteinin enfeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008.*

