



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI ALMIŞ FEBRİL
NÖTROPENİ ATAĞI GEÇİREN HASTALARA VERİLEN
AMPİRİK ANTİBİYOTERAPİ UYGUNLUĞUNUN VE
MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Müzeyyen Tuğçe BENLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI ALMIŞ FEBRİL
NÖTROPENİ ATAĞI GEÇİREN HASTALARA VERİLEN
AMPİRİK ANTİBİYOTERAPİ UYGUNLUĞUNUN VE
MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Müzeyyen Tuğçe BENLİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İrfan ŞENCAN

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, her zaman desteğini hissettiğim, tecrübesiyle bana önderlik eden, ufkumu genişleten, kendine güvenen bir birey olarak yetişmemde büyük katkısı olan, mesleğe olan saygı ve inancımı arttıran, bizlere baba şefkati ile yaklaşarak kocaman bir aile olduğumuzu hissettiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. İrfan Şencan' a,

Uzmanlık eğitimimde üstün bilgi ve tecrübelerinden, tıbbi etik anlayışı ve uygulamalarından, çok etkilendiğim ve faydalandığım, bilimsel çalışma azmi ile her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Emin Ediz Tütüncü' ye,

Birlikte nöbet tuttuğumuz, sevgi, saygı ve muhabbet çerçevesinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım, tüm sevgili hemşirelerimiz ve personellerimize, özellikle Erhan Kurt, Sündüs Gülcan Korgun, Rukiye Altuğ, Nuran Ayyıldız, Berna DüNDAR, Özlem Alyanak, Ramazan Aklan ve Ramazan Çirakoğlu' na,

Kardeşlerim ve servetimdir dediğim arkadaşlarım; Dr. Tuğba Şenel, Dr. Semanur Kuzi, İbrahim Can, Dr. Mehmet Talha Aydın, Dr. Seda Toksoy, Dr. Orçun Soysal, Dr. Aslı Özdağ ve Dr. Ayşehanım Yavuz' a,

Teşekkürü sona sakladığım ama hayatım boyunca kalbimde ve aklımda her zaman ilk sırada olacak olan, hayatıma hep güzellik katan, hayatımın her aşamasında gösterdikleri sabır ve manevi destek için, varlıklarıyla bana güç veren, olmazlarsa olmaz dediğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Halime Benli' ye, babam Mustafa Benli' ye ve ablam Ayça Benli' ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müzeyyen Tuğçe Benli

Ankara 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ.....	3
2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	4
2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ.....	10
2.4. ENFEKSİYON ETKENLERİ	11
2.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ	15
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	15
2.5.2. Temel Laboratuvar Testleri.....	15
2.5.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler	16
2.5.5. İnflamasyonun Serumdaki Belirteçleri	18
2.5.6. Radyolojik İncelemeler	18
2.6. SİSTEMLERE GÖRE ENFEKSİYONLARIN TANIMLANMASINDA TANI YÖNTEMLERİ	19
2.6.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri	19
2.6.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri.....	19
2.6.3. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Tanı Yöntemleri.....	20

2.6.4.	Fungal Enfeksiyonlarda Spesifik Tanı Yöntemleri.....	20
2.7.	FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TEDAVİSİ.....	23
2.7.1.	Düşük Riskli Hastalarda Yaklaşım	23
2.7.2.	Yüksek Riskli Hastalarda Yaklaşım.....	24
2.7.3.	Tedavi Modifikasyonları	27
2.7.4.	Antifungal Tedavi	30
2.7.5.	Antiviral ilaçların kullanımı	32
2.8.	FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA PROFİLAKSİ.....	32
2.8.1.	Antibakterial Profilaksi	32
2.8.2.	Antifungal Profilaksi	34
2.8.3.	Antiviral Profilaksi.....	34
3.	MATERYAL VE METOD.....	35
4.	BULGULAR.....	40
5.	TARTIŞMA	65
6.	SONUÇ.....	87
7.	KAYNAKLAR	88
EKLER.....		100
EK 1.	Etik Kurul Onayı.....	100
EK 2.	Tez Konusu Onay Formu (V.3)	101

KISALTMALAR

AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
ARA-C	Sitozin arabinozit
BT	Bilgisayarlı Tomografisi
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FEN	Febril nötropeni
G-CSF	Koloni Stimule Edici Faktör
HL	Hodgkin Lenfoma
IV	İntra-Venöz
KHN	kök hücre nakli
KLL	Kronik Lenfositer Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KNS	Koagülaz negatif stafilokok
MASCC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MM	Multipl Miyeloma
MRSA	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
PCP	<i>Pneumocystis carini</i> pnömonisi
SVK:	Santral venöz kateter
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametaksazol
USG	Ultrasonografi
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
VRE	Vankomisin dirençli enterokok
VZV	Varicella Zoster Virüs

TABLÖLAR

Tablo 1. Kemoterapatiklerin Enfeksiyon Riski Üzerinde Etkileri	6
Tablo 2. Ciddi Komplikasyon Riski Yüksek Hastalar	8
Tablo 3. MASCC skollama sistemi kriterleri	9
Tablo 4 Galaktomannanda yalancı pozitiflik ve çapraz reaksiyona yapan nedenler .	22
Tablo 5. (1,3)- β -Dglukan testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler	22
Tablo 6. Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde ampirik tedavi seçenekleri.....	30
Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri.....	40
Tablo 8. Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin analizi	43
Tablo 9. Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	44
Tablo 10. Altta yatan primer hematolojik malignite tanılarının mortaliteye göre dağılımı	45
Tablo 11. Enfeksiyon tanılarına göre primer hastalıkların dağılımı	47
Tablo 12. Enfeksiyon gruplarının özellikleri/karşılaştırılması.....	48
Tablo 13. Ortalama yatış süresi açısından enfeksiyon grupları	48
Tablo 14. Mikroorganizmaların tüm ataklar içinde odaklara göre dağılımları	49
Tablo 15. Febril nötropeni atağında kültürlerden izole edilen patojenlerin dağılımı ve yüzdesi.....	49
Tablo 16. Bakteriemi gelişimi için risk faktörleri	51
Tablo 17. Kan kültürü etkenlerinin sınıflandırılması.....	52
Tablo 18. Polimikrobiyal üremelerde etken dağılımı	53
Tablo 19. Kan kültüründe üreyen bakterilerin hastalardaki dağılımı	54
Tablo 20. İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.....	54
Tablo 21. Klinik tanı konulan ataklarda odakların dağılımı	55
Tablo 22. Febril nötropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen Gram negatif bakterilerin direnç durumu.....	58
Tablo 23. Febril nötropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen Gram pozitif bakterilerin direnç durumu.....	59

Tablo 24. Hastalara verilen tedaviler ve nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi. ..	61
Tablo 25. Tedavi modifikasyon ihtiyacı ile mortalite arasındaki ilişki	62
Tablo 26. FEN ataklarında ampirik tedavi seçimleri	63



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tedavi rejimleri.....	26
--------------------------------	----



ÖZET

Hematolojik Malignite Tanısı Almış Febril Nötropeni Atağı Geçiren Hastalara Verilen Ampirik Antibiyoterapi Uygunluğunun ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Araştırılması

Nötropeni kanser tedavisinin en önemli ve en sık görülen yan etkilerinden biridir. Son yıllarda kullanıma giren yeni kemoterapötik ajanlar bu hastalarda beklenen yaşam süresini uzatmakta ancak derin ve uzun süren nötropeni periyotlarına zemin hazırlamaktadır. Febril nötropeni (FEN) hematolojik maligniteli hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden birisi olması sebebiyle hızla tedavi başlanıp yakın tedavi edilmesi gereken bir durumdur. FEN hastalarında mortaliteye etki eden risk faktörlerinin iyi belirlenmesi hasta özelinde daha spesifik tanı ve tedavi planlamaları yapılmasına yardımcı olacaktır. Biz bu amaçla çalışmamızda hastanemiz hematoloji servisinde yatarak tedavi alan hematolojik malignite tanısı almış FEN atağı geçiren hastalarda başlanan ampirik tedavinin uygunluğunu ve mortaliteye etki eden faktörleri araştırdık.

Çalışmamıza Ocak 2018- Mart 2020 tarihleri arasında hastanemiz hematoloji servisinde yatan FEN için antibiyotik tedavisi alan 156 hasta değerlendirildi. Hastaların takibinde 255 febril nötopenik atak gözlemlendi. Verilere enfeksiyon hastalıkları hasta takip formlarından ulaşıldı. Hasta özellikleri SPSS 22.0 programına kaydedilerek istatistiksel analizleri yapıldı.

İki yıllık çalışma süresince 65 (%41,7)'i kadın, 156 FEN hastası değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $55,22 \pm 15,86$ idi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık primer tanı akut myelositik lösemi (%40,8) idi. Atakların 118' inde (%46,3) tanı klinik olarak, 104' ünde (%40,8) mikrobiyolojik olarak konurken, 33 tanesinde (%12,9) ateşin nedeni bulunamadı. En sık saptanan enfeksiyon odakları sırası ile pnömoni (%67,8) ve bakteriyemi (%30,1) idi.

Ampirik tedavide monoterapide en sık piperasilin tazobaktam (%57,5) tedavisi tercih edilirken, kombine tedavide karbapenem ve glikopeptidin birlikte kullanımı (%61,2) tercih edilmiştir. Tedavi başarısı genel olarak değerlendirildiğinde

ilk tedavi ile başarı oranı %48,6, tedavi değişimi ile başarı oranı %29 saptandı. Tedavi değişim ihtiyacı olan hasta grubunda mortalite anlamlı derece yüksek bulundu ($p=0,000$).

Çalışma süresince takip edilen 255 ataktan 57 (%22,4) tanesinde mortalite görüldü. Hematolojik maligniteli febril nötropenik olgulardaki mortalite ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği çalışmamızda MASCC skorunun düşük olması, ileri yaş, steroid kullanımı, hastaya transfüzyon ve total parenteral nutrisyon desteği verilmesi, atak öncesinde profilaksi alması, daha önce FEN atağı geçirme öyküsünün olması, akut böbrek yetmezliği tablosunun eşlik etmesi, CRP yüksekliği ve galaktomannan pozitifliği saptanması, mikrobiyolojik olarak dökümante edilen bilhassa bakteriyemi ile seyreden hasta grubunda yer alması ve ampirik tedavinin değiştirilmesine ihtiyaç duyulması mortaliteyi arttıran risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Febril nötropenik hastaların antimikrobiyal tedavi seçiminde Avrupa ve Amerika rehberleri ampirik tedavi seçimine rehberlik etmektedir. Bununla birlikte, ülke ve ünite bazında sürekli surveyans yapılması, değişen epidemiyoloji hakkında farkındalık ve uygun antibiyotik seçiminin hasta bazında belirlenmesi özellikle bu gruptaki hastalarda hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, mortalite, risk faktörleri

ABSTRACT

Investigation of Empirical Antibiotherapy Appropriateness and Risk Factors of Mortality to Patients Who Presence of Febrile Neutropenia Attacks with Diagnosed Hematological Malignancy

Neutropenia is one of the most important and common side effects of cancer treatment. New chemotherapeutic agents that have been used in recent years prolong the life expectancy in these patients, but lay the groundwork for deep and prolonged periods of neutropenia. Febrile neutropenia (FEN) is one of the most important causes of mortality in patients with hematological malignancies, so treatment should be started quickly and treated closely. Determining the risk factors of mortality in FEN patients will help to make more specific diagnosis and treatment planning. For this purpose, in our study, we investigated the appropriateness of empirical treatment and the factors affecting mortality in patients with FEN attack who were hospitalized in the hematology service of our hospital with a diagnosis of hematological malignancy.

156 patients who received antibiotic treatment for FEN between January 2018 and March 2020 in our hospital's hematology service were evaluated in our study. During the follow-up of the patients, 255 febrile neutopenic attacks were observed. Data were obtained from infectious diseases patient follow-up forms. Patient characteristics were recorded in SPSS 22.0 program and statistical analysis was performed.

During the two-year study, 156 FEN patients, 65 (41.7%) of whom were female, were evaluated. The average age of the patients was 55.2 ± 15.8 . In the patients included in the study, the most common primary diagnosis was acute myelocytic leukemia (40.8%). While the diagnosis was made clinically in 118 attacks, microbiologically in 104, the cause of fever was not found in 33 of them. The most common foci of infection were pneumonia (67.8%) and bacteremia (30.1%), respectively.

In empirical treatment, piperacillin tazobactam (57.5%) was the most preferred treatment in monotherapy, while the combined treatment of carbapenem and glycopeptide (61.2%) was preferred. When the success of the treatment was evaluated in general, the success rate with the first treatment was 48.6%, the success rate with the treatment change was 29% and the mortality rate was 22.4%. Mortality was found to be significantly higher in the patient group in need of treatment change ($p = 0.000$).

Mortality developed in 57 (22.4%) of the 255 attacks followed during the study. In our study, in which risk factors related to mortality in febrile neutropenic cases with hematologic malignancy were examined, Low MASCC score, advanced age, steroid use, giving transfusion and total parenteral nutrition support to the patient, taking prophylaxis before the attack, having a history of previous FEN attack, accompanying acute renal failure, high CRP and galactomannan positivity, microbiologically documented especially in the patient group with bacteremia, and the need for change in empirical therapy were defined as risk factors that increase mortality.

In the selection of antimicrobial treatment of febrile neutropenic patients, European and American guidelines guide us in the selection of empirical treatment. However, continuous surveillance at the country and unit level raises awareness of the changing epidemiology and determination the appropriate choice of antibiotics for the individual patient is of vital importance, especially in this group of patients.

Keywords: Febrile neutropenia, hematological malignancy, mortality, risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda malignite tanısı alan hastaların tedavisindeki önemli gelişmeler ve yeni geliştirilen kemoterapötik ajanların kullanılmaya başlanmasıyla birlikte maligniteye bağlı ölümler azalmış, yaşam süresi uzamıştır. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kullanılan yüksek doz sitotoksik ajanlar ve kemik iliğinin malign hücreler tarafından infiltrasyonu nedeniyle gelişen derin ve uzun süreli nötropeni bu hasta grubunda enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırmaktadır [1].

Nötropeni bu hasta grubunda enfeksiyon riskini arttırmakla kalmayıp enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini de azaltır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıtla bağlı enfeksiyonların klasik bulguları görülmeyip silik bir tablo şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Febril nötropeni (FEN) hastalarında ateş enfeksiyonların genellikle tek göstergesidir. FEN hastalarında enfeksiyonların mortalite ve morbiditeleri yüksek olması sebebiyle günümüzde nötropenik hastalarda ateş, aksi ispat edilene kadar enfeksiyona bağlı olduğu kabul edilip ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlanması standart yaklaşımı oluşturmaktadır [2-4].

Kemoterapi verilen hastaların %80'den fazlası nötropenik olduğu dönemde en az bir kez ateşli atak geçirmekte ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen olguların %5-10 kadarında mortalite meydana gelmektedir [5]. Enfeksiyonların ciddi morbidite ve mortaliteye sebebiyet vermesi, etkin ve hızlı şekilde tedavi edilmesini mecbur hale getirmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olup olmaması ile gelişen enfeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Öte yandan, artan antimikrobiyal dirençle birlikte etiyolojik ajanların profilindeki değişiklikler durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle FEN hastalarının takibinin yapıldığı merkezlerde sürveyans verileri etkin ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasında yol göstericidir [6].

Bu çalışmada Ocak 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji

Kliniğinde yatarak tedavi gören hematolojik malignite tanısı almış hastalarda gelişen FEN ataklarını inceleyerek, etken mikroorganizmaları tespit etmek, mortalite gelişiminde rol oynayan faktörleri belirlemek, ampirik tedavilerin prognozu nasıl etkilediğini değerlendirmek ve lokal epidemiyolojik verilerle elde ettiğimiz sonuçlara göre bu sürecin daha iyi yönetilebilmesi için mevcut tedavi politikalarımızı gözden geçirmek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.FEBRİL NÖTROPENİ

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of Amerika (IDSA) 2010 kılavuzuna göre nütropeni; Mutlak nütrofil sayısının <500 hücre/mm³ altında olduğu veya 48 saat içinde <500 hücre/mm³ olacağı öngörölen nütropeniyle birlikte; tek sefer oral ölçümde ateşin $\geq 38.3^{\circ}$ C saptanması ya da bir saat boyunca $\geq 38.0^{\circ}$ C seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterleri karşılayan hastalarda ilerleyen zamanlarda klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon tanısı koyduracak bulgular %75' inden fazlasında gelişecektir [7].

Bu hasta grubunda yeterli inflamatuvar yanıt geliştirme yeteneği bozulduğundan, enfeksiyöz bir süreçten şüphelenilecek klinik belirtilerin spektrumu da daralır ve ateş sıklıkla enfeksiyonun tek göstergesi olarak kabul edilir. Vücut sıcaklığını en doğru şekilde ölçmek için aksiller ve rektal vücut sıcaklığı ölçümlerinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bağırsakta kolonize haldeki patojenlerin çevre mukozaya ve yumuşak dokulara invazyonunun önüne geçmek için takip süresince rektal vücut ısı ölçümlerinin yanı sıra rektal muayene de mecbur kalmadıkça yapılmamalıdır. Klinisyenlerin akılda tutması gerektiği bir diğör önemli nokta, derin nütropenideki hastalarda yüksek ateş gibi hipotermimin de enfeksiyonun ilk işareti olabileceğidir [7].

Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanan bu tablo, sıklıkla hematolojik malignite tanısı almış hastalarda, özellikle de kemoterapi sonrası gelişerek kendini sınırlayan hafif ataklardan hayati tehdit oluşturan enfeksiyonlara kadar ilerleyebilen geniş bir klinikle karşımıza gelebilmektedir. Kanseri tedavisinde sitotoksik kemoterapinin artan kullanımı neticesinde nütropenik ateş ve enfeksiyonlar önemli bir klinik sorun teşkil etmektedir [8-10]. Yoğun kemoterapi protokolleri ve başarılı kök hücre nakli (KHN) uygulamaları, transfüzyonlar, koloni stimölan faktör (G-CSF) kullanımı, santral venöz kateter (SVK) kullanılması, geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişen tanısısal teknikler erken tanı imkanı sağlamakta böylelikle hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi ve kür oranları

artmaktadır. Bu durum beraberinde immunsupresif geçirilen sürenin uzaması nedeniyle çok sayıda enfeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojenle ilişkili enfeksiyon gelişmesine ortam hazırlamaktadır. Tüm bu gelişmelere rağmen malignite hastalarında mortalite ve morbidite gelişmesinin önüne geçilememektedir [8, 9, 11].

Hematolojik malignitelerde FEN nedeniyle yaklaşık %25-%30 oranında majör komplikasyonlar (örneğin; hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği) meydana gelmekte ve mortalite oranı %11'e kadar yükselebilmektedir, bu duruma ciddi sepsis ve septik şok tablosunun da eşlik etmesi halinde mortalite oranları %50'ye kadar çıkmaktadır. Yüksek mortalite oranları nedeniyle nötropenik ateş sendromlarının önlenmesi ve uygun tedavisi önem arz etmektedir [12-14].

2.2.FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyona zemin hazırlayan en önemli risk faktörü nötropenidir. Nötropeni, trombositopeni ve anemi dahil miyeloid sitopeniler, tedaviye bağlı miyelotoksitenin en yaygın belirtileridir ve doz azaltılması, doz gecikmeleri veya terapötik faydayı potansiyel olarak sınırlandıran tedavinin kesilmesinin en yaygın nedenlerinden biridir [15]. Mutlak nötrofil sayısı (ANS) $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşen hastalarda enfeksiyon riski belirgin artmakta, $100/\text{mm}^3$ altına düştüğünde ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi oranları çok artmaktadır [16]. Mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ üzerinde olan hastalarda enfeksiyon gelişme oranı ortalama %17 iken bu oran nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında kalanlarda %60'ın üzerine çıkmaktadır. Özellikle ANS $100/\text{mm}^3$ altında olan hastaların tamamına yakınında enfeksiyon görülür [17, 18]. Nötropeni süresi de enfeksiyon gelişme sıklığını ve ciddiyetini belirlemede önemli bir faktördür. Yedi günden daha kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyi olup bu grupta bakteriyel enfeksiyonlar daha ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonlara eğilim

artmaktadır [19]. Uzun süreli (>7 gün) nötropenilerde enfeksiyonlar daha sık görülmekte ve ataklar daha ağır seyretmektedir [20]. Derin ve uzamış nötropeni daha çok akut lösemi için indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda veya allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hasta grubunda karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenin derinliği ve süresi yanında nötrofillerde fonksiyon bozukluğu da meydana gelmektedir. Nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, bakterisidal yetenekleri kaybolmaktadır bu sebeple akut lösemi tanısı alan hastalarda Gram negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların görülme ihtimali artmaktadır [21]. Lösemi tanısı alan hastalarda humoral immünite çoğu zaman korunmuştur. Lenfoproliferatif hastalıklarda daha sık görülen immünglobülin sentez bozukluğu ise bu hasta grubunda karakteristiktir. Lenfoma hastalarında hücrel immün sistemde meydana gelen defektler sebebiyle viral ve fungal patojenlerle enfeksiyon görülme riski artmaktadır. Hücrel immün sisteminde defekt olan hastalarda özellikle tüberküloz dışı mikobakteri, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), yaygın Varicella zoster (VZV) enfeksiyonları, *Toxoplasma* ve *Nocardia* enfeksiyonlarının sıklığında artış görülür. Bu tür fırsatçı enfeksiyonlar primer hastalığı kontrol altında olmayan, steroid tedavisi alan ve kemoterapi uygulanmış hastalarda da karşımıza çok çıkmaktadır [22, 23].

Hematolojik malignitelerde hastanın immünsupresyon durumu primer hematolojik malignite tanısına ve bu sebeple aldığı tedaviye bağlıdır. Kemoterapötik ajanlar gastrointestinal mukozanın bütünlüğüne zarar verirler. Ayrıca bu ajanların yan etkisi olarak bulantı, kusma ve epigastrik yakınmaların yoğun olarak görüldüğü bu hasta grubunda H₂ reseptör blokerlerinin ve proton pompa inhibitörlerinin sık kullanılması da midenin doğal asit bariyerini bozarak bağırsakların hastane ortamından alınan başta *P. aeruginosa* olmak üzere dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır [8, 11, 24].

Hastalara sıvı ve gıda takviyesi yapmak ya da kemoterapi uygulamak amacıyla SVK kullanımı bir diğer bakteriyemiye zemin hazırlayan nedendir Aynı şekilde üriner kateter takılması, endotrakeal entübasyon, kemik iliği aspirasyonu gibi anatomik bariyerlere zarar veren her türlü invaziv girişim enfeksiyon riskinin artmasına neden olur [25].

Trombositlerdeki sayısal düşüş ve fonksiyon bozukluğu sonucunda dokuda meydana gelen hasarlar onarılamaz ve bu durum enfeksiyona yatkınlık oluşturur [26]. Bunun dışında bu hasta grubunda, kompleman, lizozim, laktoferrin gibi faktörlerin salınımının bozulması da enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur [11].

20-40 mg/gün dozunda metilprednizolon veya eşdeğeri 4-6 hafta süreyle kullanımında ya da yüksek doz (1 gr/gün) kullanıldığında hücresel bağışıklık tamamen engellendiğinden enfeksiyonlarda artış görülür. Kortikosteroidler nötropeni yapmamasına rağmen immünsüpresif ajanlardan biri olarak kabul edilir. Kemik iliğinden nötrofil salınmasını hızlandırarak dolaşımda nötrofilik lökositoya neden olurlar. İmmünsüpresif etkisini sitokin üretimini ve inflamasyon bölgesine migrasyonunu azaltarak yaparlar [27]. Kemoteraptik ajanların sebep olduğu klinik tablolar ve bunların immün sistem üzerindeki etkileri tablo 1’de gösterilmiştir [23].

Tablo 1. Kemoteraptiklerin Enfeksiyon Riski Üzerinde Etkileri

Nötropeni	Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski
Trombositopeni	Bakteriyel sepsis riskinin artması
Anemi	Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında viral bulaşın artması, Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi sonucu fungal enfeksiyon direncinde azalma
İmmünsupresyon	Patojenlere karşı savunma mekanizmasında bozulma (özellikle fungal ve viral etkenler)
Mukozit	Bozulmuş mukozal bariyer nedeniyle artmış enfeksiyon riski, bağırsak florasının artmış disseminasyona bağlı <i>C.difficile</i> enfeksiyonlarında artış
Hospitalizasyon	Nozokomiyal enfeksiyon riski
Uzun süre antibiyotik kullanımı	Dirençli bakterilerde artış
SVK	Deri bütünlüğünün bozulması, kullanılan yabancı cisimlerin kolonizasyona sebebiyet vermesi
Parenteral nutrisyon	Fungal enfeksiyonların artması

G-CSF' ler pluripotent kök hücrelerin bölünme ve proliferasyon yollarındaki basamaklardan sorumludur. FEN hastalarında yoğun kemoterapi protokollerinin sürdürülebilirliğini sağlamak için G-CSF kullanılmaktadır. Ancak bir çok çalışmada bu ajanların sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir ve rutinde kullanımı önerilmemektedir [28]. G-CSF kullanım endikasyonları; ciddi enfeksiyon, uzamış veya derin nötropeni, 65 yaş üstü olmak, primer hastalık remisyonda değilse ve uygun antibiyotiğe rağmen tedavi yanıtı alınamayan hastalar olarak güncel rehberlerde belirtilmiştir [29].

DNA sentezi üzerine etki eden pürin analogları; uzun süreli nötropeniye neden olurlar. Özellikle CD4+ T lenfositlerini azaltarak viral enfeksiyonların ve invaziv fungal enfeksiyonların oluşmasına neden olurlar [30]. Son yıllarda lenfoma tedavisinde kullanıma giren monoklonal antikorlardan rutiximab poliklonal B hücrelerini etkileyerek Herpes simplex ve VZV virüslerinde aktivasyon yaparken, anti-CD52 antikorlu olan alemtuzumab ile uzun süreli ve derin lenfopeni görülmektedir. Hem B, hem de T hücreler etkilendiği için herpes virus aktivasyonuna, sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonuna, PCP enfeksiyonuna neden olabilirler [31].

Nötropenik ateşli hastaları takipleri boyunca gelişebilecek komplikasyonlar açısından yüksek veya düşük riskli olarak gruplandırmak tedavi planı çizmek için yol gösterici olacaktır [32]. Uzun süreli derin nötropeni gelişmiş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, solunum yetmezliği, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, yeni ortaya çıkan karın ağrısı semptomu veya nörolojik semptomların eşlik ettiği hastalar gruplama yapılırken yüksek risk, nötropeni süresinin yedi günden kısa sürmesi beklenen hastalar, komorbidite eşlik etmeyen veya komorbid durumu kontrol altında tutulabilen hastalar ise düşük risk grubuna dahil edilmektedir [33]. Ciddi komplikasyon gelişmesi beklenen yüksek riskli hastalar tablo 2'de verilmiştir [34].

Tablo 2. Ciddi Komplikasyon Riski Yüksek Hastalar

Aşağıdaki özelliklerin herhangi birine sahip hastaların, FEN atakları sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olduğu kabul edilir.
>7 gün, nötrofil <500 hücre/mm ³
Herhangi bir komorbid durum varlığı: -Hemodinamik instabilite -Oral ya da gastrointestinal mukozit (yutma güçlüğü ve diyare ile birlikte) -Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) -Yeni gelişen mental, nörolojik problem -İntravasküler kateter ya da tünel enfeksiyonu -Yeni pulmoner infiltrasyon ya da solunum yetmezliği -Altta yatan kronik akciğer hastalığı
Son 2 ay içinde monoklonal antikor (alemtuzumab) kullanımı
Ateş geliştiğinde hastanede yatıyor olmak
Kontrol altına alınamamış kanser
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (aminotransferaz seviyesinin normalin 5 katından yüksek olması) ya da böbrek yetmezliği (glomeruler filtrasyon hızı <30 mL/min)
MASCC skoru <21 (MASCC skorlamasının ≥ 21 olmasına rağmen bu bulguların varlığı yüksek riski göstermektedir.)

Doğru risk değerlendirmesi hastanın yaşam kalitesini iyileştirmekle kalmayıp, tedavi maliyetini de etkin hale getirecektir. Yüksek riskli hastalarda intra venöz (IV) antibiyoterapi ve uzun süreli hastanede yatış gerekirken, düşük riskli hastalarda ayaktan oral antibiyoterapi çoğu zaman yeterli olacaktır [35]. Düşük riskli ve yüksek riskli hastaların ayırımında IDSA (Infectious Diseases Society of America) ve NCCN (National Comprehensive Cancer Network) gibi yol gösterici birçok rehber bulunmaktadır. Risk gruplarını belirlemek için sayısal skor elde edebildiğimiz MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlaması en sık kullanılan yöntem olmuştur. MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm³'ten düşük olduğu durumlarda nötropenin derinliği ve süresinden etkilenmemektedir. Bu

sistemde en yüksek skor teorik olarak 26 hesaplanabilir. Skor 21 ve üzerinde ise hasta düşük riskli olarak kabul edilir [32]. MASCC skoru hesaplamasında kullanılan kriterler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. MASCC skortlama sistemi kriterleri

ÖZELLİK	SKOR
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı ¹	
- Asemptomatik ya da hafif semptom	5
- Orta derece semptom	3
- Ağır derecede veya ölümcül semptom	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı <90 mmHg)	5
KOAH yok	4
Solid tümör veya hematolojik malignite tanısı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olmak	4
İntravenöz sıvı replasmanı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastanede olmamak	3
Yaş <60 ²	2

¹ sadece birini seçiniz

²16 yaş altı için geçerli değildir.

MASCC risk skoru hastaların risk grubunu belirlemede %95 spesifite göstermektedir. Yapılan bir çalışmada MASCC skoru 21 ve üzerinde olan hastalarda mortalite oranı %3, MASCC skoru 21'den düşük olan hastalarda %19 ve MASCC skoru 15'in altında hesaplananlarda ise %30 oranında bildirilmiştir [36].

MASCC Skoru ≥ 21 hesaplanıp, nötropeni süresinin 7 günü geçmemesi öngörülen, klinik olarak stabil ve tıbbi komorbid durumun eşlik etmediği hastalar düşük riskli olarak tanımlanmaktadır [37]. Düşük riskli FEN hastalarında doğrudan ayaktan oral tedavi veya parenteral tedavi verilerek kısa süreli hastane izlemi

sonrasında hastane dışı izlem önerilir. MASCC skoru 21 ve üzerinde hesaplanan düşük risk grubundaki hastalar aşağıdaki durumlarda ayaktan oral tedavi alabilir [7, 8, 32].

- Oral alımı engelleyen durum olmaması (Bulantı-kusma, mukozit gibi)
- Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken komorbidite olmaması
- Hastaneye kısa zamanda ulaşabilecek durumda olması
- Hastanın tedaviye uyum göstermesi
- Düşük riskli olmasına rağmen hastaneye yatırılmış parenteral tedavi sonrası ateşi düşen, klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümantasyonu yapılmış oral antibiyotiğe duyarlı suş saptanması
- Yüksek riskli gruptayken beş gün içinde ateş yanıtı alınan, enfeksiyon etkeni gösterilememiş ve enfeksiyon odağı saptanamadığı için düşük risk grubuna dahil edilen hastalar.

Bu kriterleri karşılamayan ve MASCC skoru 21'in altında hesaplanan hastalar yüksek riskli grupta yer alır. Bu hastalar yatırılıp IV tedavi verilerek takip edilmelidir. Tedavi süresi hastanın nötropeniden çıkması baz alınarak planlanmalıdır [7, 8, 32].

2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

FEN atakları başlangıç ve izlem sırasında değerlendirilirken üç grupta değerlendirilmeye alınır. Bu grupların tanımları aşağıda belirtilmiştir [38]:

1) Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon bulgusu bulunmayan, sadece ateş görülen olgular bu şekilde tanımlanmaktadır.

2) Klinik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon (KDE): Klinik olarak odak belirlenen fakat mikrobiyolojik ya da moleküler yöntemlerle patojenin gösterilemediği enfeksiyon grubudur (örnek; pnömoni varlığında balgam kültüründe üreme görülememesi, selülit gibi).

3) Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon (MDE): Kan kültürü pozitif ancak klinik odağı tanımlanamamış ya da klinik odakla birlikte mikrobiyolojik olarak patojenin gösterildiği enfeksiyondur.

2.4.ENFEKSİYON ETKENLERİ

Günümüzde hematolojik hastalıkların tedavisindeki başarılı gelişmeler yüksek oranda remisyon ve sağ kalım sağlaması uzun süreli immünsupresyon sebebiyle enfeksiyon riskindeki artışın önüne geçilememekte ve hasta sayısının fazla olması hala önemli konuların arasında yer almasına neden olmaktadır [39].

Klinik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonlar, FEN ataklarının %20-30'unda görülmektedir ve enfeksiyon odağı olarak abdomen, akciğerler, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. FEN ataklarının %10-30 kadarında ise mikrobiyolojik olarak etken dökümanite edilebilmektedir. Ampirik antibiyoterapiye hastaların %60-80'i olumlu yanıt vermesine rağmen bu atakların 50-60'lık kısmında enfeksiyon etkeni saptanamamaktadır. Bu hastaların önemli bir kısmında ampirik tedaviye yanıt alındığı göz önünde bulundurulduğunda ateşin nedeni klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilemese bile bir enfeksiyon sebebiyle ortaya çıktığını destekler niteliktedir. FEN hastalarında tanımlanan bakterilerin yaklaşık %80'inin hastanın kendi endojen florasındaki kolonizasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Nötrofiller, bakterilere veya mantar hiflerine doğrudan saldırarak yanıt verirler ve enfeksiyon bölgesinde inflamatuvar yanıt almak için sitokinleri salarak doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynarlar. Birçok sitotoksik kemoterapi ajanı, amaçlanan tümör hücresi hedeflerine ek olarak kemik iliğinin miyeloproliferatif hücreleri üzerinede etki ederek nötropeni meydana getirir. Bu ajanlar ayrıca hızla bölünen hücrelere de zarar verir; özellikle endişe verici olan, bağırsak mukozasını kaplayan hücrelerdir çünkü bu hücreler, gastrointestinal traktı kolonize eden bakteriyel organizmalara anatomik bir bariyer görevi görür. Bu nedenle, malignite için sitotoksik kemoterapi alan hastalar, nötrofillerdeki kantitatif veya kalitatif eksiklikler sebebiyle özellikle bakteriyel ve fungal organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarla ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır [40].

FEN ataklarının bilhassa erken evre enfeksiyonlarında etken kabul edilen patojenlerin önemli bir bölümü bakteriyeldir. Nötropenin ilk zamanlarında bakteriyel patojenler ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal etkenlerinde enfeksiyona neden olabileceği bilinmektedir [30]. Bu sebeptendir ki FEN ataklarında

enfeksiyonlar sonucu meydana gelen mortalitenin önemli bir bölümünü bakteriyel enfeksiyonlar oluşturur [41]. Bakteriyemi daha çok uzun süreli veya derin nötropeni ile seyreden ataklarda görülmektedir [37]. FEN ataklarında bakteriyemi etkenlerinin FEN ataklarında bakteriyemi ile seyreden hastaların kan kültürlerindeki mikroorganizmaların epidemiyolojik spektrumu incelendiğinde birtakım değişiklikler olduğu görülmüştür. Sitotoksik kemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlandığı 1970'lerde Gram-negatif mikroorganizmalar ön plandayken, 1990'larda damar içi kateterlerin modern tıbbın vazgeçilmez araçlarından biri haline gelmesiyle Gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemiler yoğun bir şekilde görülmeye başlanmıştır [37]. Ancak yapılan çalışmalarda 2000'li yıllardan itibaren tekrar artış gözlenen Gram negatif mikroorganizma enfeksiyonları dikkat çekmektedir. Bakterilerdeki spektrum değişikliği beraberinde mikroorganizmaların direnç paternlerindeki değişikliğe de neden olmuştur. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli streptokoklar, glikopeptidlere dirençli enterokoklar, bazı stafilokoklarda glikopeptidler için minimal inhibitör konsantrasyon (MİC) değerinin yükselmesi, yeni beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli *P. aeruginosa*, intrensek dirence sahip *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, ESBL (Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz) yapan *E. Coli* ve *Klebsiella* spp. direnç paternindeki değişimin en önemli örnekleridir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Stafilokoklarda metisilin direnci giderek daha yüksek oranda saptanmaktadır. *Staphylococcus epidermidis*'te ise metisilin direncine *Staphylococcus aureus*'a kıyasla çoğu zaman 3-4 kat daha fazla rastlanmaktadır. Metisilin dirençli suşlarda bu dirençten sorumlu tutulan mecA geni tarafından kodlanan PBP2A (Penisilin Bağlayan Protein) enzimidir. Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyon oranlarındaki artış, hastalarda artan sıklıkta SVK kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, ampirik tedavi rejimlerinin antipseudomonal etkinliğinin olması ve profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin Gram pozitif patojenlere zayıf etkili olması, hastaların kemoterapi rejimlerinde yüksek doz Ara-C bulunması ve ağır mukozit nedeniyle [42-45]. Sağlıklı insanlarda etken kabul edilmeyen bazı Gram pozitif bakterilerin de FEN hastalarında enfeksiyon etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır [46]. Bu hasta popülasyonunda Stafilokoklar (KNS ve *S.aureus*), viridans streptokoklar ve

enterokoklar %80-85 oranında en sık izole edilen Gram pozitif mikroorganizmalardır. Gram pozitif etkenlerle gelişen enfeksiyonların yarıya yakını *S. epidermidis* gibi virülansı düşük bakteri ile meydana gelmektedir [47]. Gram pozitif bakteri sınıfından *S.aureus*, *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus* spp. ciddi enfeksiyonlara sebebiyet vermektedir [23, 48]. Enterokoklar nötropenik hastalarda kolonize olarak veya enfeksiyon etkeni olarak çokça karşımıza çıkmaktadır. Tür tayininde %80'inde *Enterococcus faecalis*, geri kalanında ise *E. faecium* görülmektedir. Daha dirençli ve tedavisi daha güç olan *E. faecium* ile oluşan enfeksiyon oranları giderek yükselmektedir. Enterokoklarda bir başka sorun da dünyanın birçok yerinde endemik hale gelen vankomisin direncidir (VRE) [23]. Diğer önemli bir patojen *S. viridans*'tır. Profilaksi amacıyla kullanılan Trimetoprim-Sulfametaksazol (TMP-SMX), ARA-C gibi mukozit yapan kemoterapi rejimlerinin kullanımı, ağır mukozit varlığı *S. viridans* bakteriyemisi için zemin hazırlamaktadır. Streptokoklarda diğer önemli bir sorun ise penisilin direncindeki artıştır [49].

Gram negatif bakterilerden kaynaklı enfeksiyonların meydana gelmesinde 45 yaşın üstünde olmak, yakın zamanda bakterisidal etkinliğe sahip beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanımı, intestinal taşıyıcılığını önlemek veya varsa eradike etmek için yapılan dekontaminasyonun yeterli olmaması, üriner sistem enfeksiyonlarına ait semptomların varlığı risk oluşturmaktadır [50]. Risk faktörlerindeki bu artış birçok merkezde epidemiyolojik paternin tekrar Gram negatif bakteriler lehine kaymasına neden olmuştur [51, 52]. Gram-negatif ve anaerob bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar çoğu zaman kişinin gastrointestinal florasından köken alırken, Gram-pozitif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlar, deri ve solunum yolunda bulunan kalıcı floradan kaynaklanmaktadır. FEN hastalarında *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa* hala en yaygın saptanan mikroorganizmalardır. Daha çok *Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşlarında saptanan GSBL genleri sayesinde, genellikle çoklu ilaç direncine sahiptirler ve bu tedavide sorunlar yaşanmasına neden olmaktadır. En önemli direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Bu bakteriler beta laktamaz enzimlerini büyük kısmını plazmid ve transpozon kontrolünde tutarak direnç genlerini duyarlı olan başka suşlara aktarabilmektedir. Bu GSBL taşıyan bakteriler genel olarak karbapenem grubu anitibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen bazı karbapenemaz üreten *Klebsiella* (KPC) ve *P. aeruginosa* suşları dirençli

olabilmektedir [37, 51]. *S. maltophilia*, nadir rastlanan bir Gram negatif patojen olmasına karşın son yıllarda febril nütropenik hastalarda önemli bir enfeksiyon etkeni haline gelmiştir. Yapısındaki iki farklı beta-laktamaz sebebiyle karbapenemler de dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere yüksek oranda direnç gösterir ve mortalitesi yüksektir. *S. maltophilia* enfeksiyonları son yıllarda, immunsupresyon yapan kemoterapi protokollerinin artan kullanımıyla görülmeye başlanmıştır [15, 20].

Febril nütropenik hastalarda anaerobik enfeksiyonlar çok daha az görülmektedir. Malign hastalarda yapılan çalışmada, atakların en fazla %3,4'ünde anaerobik bakteriyemi saptandığı gösterilmiştir. Febril nütropeni hastalarında anaerobik patojenin neden olduğu enfeksiyonlar, çoğunlukla polimikrobiyal enfeksiyonların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Anaerobik enfeksiyonlarda önemi fazla olan etkenler *Bacteroides* türleridir [53].

Mantar enfeksiyonları, hematolojik maligniteli hastalarda özellikle uzun süreli nütropeni görülen kronik immünsüpresyon hastalarında karşımıza daha fazla çıkmaktadır. Hastalık relapsı, uzun süre veya yüksek doz steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü bulunan, santral venöz kateter, TPN kullanımı, hücresel immün sistemde meydana gelen defektler, KHN gibi faktörler mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlar [37, 54]. Fungal enfeksiyonlara yol açan en önemli iki etken *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp.'dir. *Aspergillus* spp.; havadaki sporların solunum yollarına inhale edilmesi ile etken olmaktadır. *Candida* spp.; gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve hasar görmüş bağırsak epitel yüzeyinden translokasyon yoluyla enfeksiyon oluşturmaktadır [11, 37]. Flukonazolun uzun süreli profilakside veya tedavide kullanıldığı merkezlerde non-albicans candidaların oranı artmasına ve *Aspergillus* enfeksiyonlarının daha da ön plana çıkmasına neden olmuştur [55]. Yeniden fungus sınıfına alınan *Pneumocystis jirovecii* özellikle hücresel immunitenin bozulduğu hastalarda enfeksiyon nedeni olabilmektedir [30].

Herpes virüsler FEN hastalarında en sık görülen viral etkidir. Dissemine VZV enfeksiyonları özellikle uzun süreli ve yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda karşımıza çıkar. Kök hücre nakli yapılmış olgularda CMV ile gelişen enfeksiyonlar daha çok karşımıza çıkarken, diğer hastalarda çok daha nadir etken olmaktadır [56].

2.5.KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

İnflamasyon belirti ve bulguları nötroopenik hastalarda çoğu zaman silik olmakta ya da inflamasyona ait bulgulara hiç rastlanmamaktadır. Ateş çoğunlukla altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilmektedir [37]. Bu nedenle endurasyon, eritem, püstül gibi bulgular olmaksızın deri enfeksiyonları; balgam, dinleme bulguları, akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın pulmoner enfeksiyonlar; dizüri, piyüri olmaksızın idrar yolu enfeksiyonları; meningeal irritasyon bulguları ve BOS bulguları olmaksızın menenjit; fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse olabileceği akılda tutulmalıdır [7, 8, 57].

Bu hasta grubunda ayrıntılı anamnez çok önemlidir. Anamnez mutlaka, antimikrobiyal profilaksi ile ilgili bilgileri, enfeksiyona sebebiyet verecek temas sorgusunu, geçirdiği enfeksiyonları veya dökümanite edilmiş patojen kolonizasyonunu ve kan transfüzyonu gibi enfeksiyöz olmayan ateş nedenlerini de içerecek şekilde detaylandırılmalıdır. Yakın zamanda cerrahi işlem geçirip geçirmediği, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi altta yatan komorbid durumlarda sorgulanmalıdır [37].

Genellikle rutin muayenede gözden kaçması en muhtemel üç bölgeye özenli bir fizik muayene yapmak gereklidir: ağız boşluğu, perianal alan ve intravasküler kateterlerin giriş yerleri [58].

2.5.2. Temel Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri lökosit ve trombosit sayımını içerecek şekilde tam kan sayımı; kreatinin, kan üre nitrojen (BUN) serum düzeylerinin ölçümü, elektrolitler, karaciğer enzimlerini ve total bilirubin ölçümünü mutlaka içermelidir [37]. BUN,

kreatinin ve elektrolitler tedavi süresince en az haftada iki defa, eğer nefrotoksik tedavi rejimleri kullanılıyorsa her gün bakılmalıdır [7, 8, 59].

2.5.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nütropenik hastalarda immünsupresyon enfeksiyon klinik belirti ve bulgularını hafif ve nonspesifik hale getirmektedir. Çok yönlü immünsupresyon nedeniyle etyolojik ajanlar çok değişken bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. İzolasyonu ve üretilmesi pek de mümkün olmayan bakteriler de enfeksiyon etkeni olabilmektedir. Örneklerin temin edilmesi, hastaların genel durumunun kötü olması veya altta yatan hastalıklara bağlı zor olabilmektedir. Hastalardaki platelet düşüklüğü invaziv tanısal işlemleri imkansız hale getirmektedir. Sağlıklı bireylerde flora elemanı olarak kabul edilen mikroorganizmalar da hastalığa neden olabileceğinden örnek alınmasındaki zorluklar da göz önünde bulundurularak, klinik ve laboratuvar diyalogunun özenle oluşturulması gerekmektedir. Laboratuvar ekibi nütropenik olması beklenen veya nütropenik hasta materyallerine bu gözle yaklaşım göstermelidir. Özellikle boyalı preparatlar incelenirken lökosit görülmemesi durumunda numune yine de işleme koyulup ekim yapılmalıdır. Klinisyenler ateşi olan nütropenik her hastadan mutlaka kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü almalı; olgunun klinik belirti ve bulgularını göz önünde bulundurarak mikrobiyolojik inceleme amacıyla diğer numunelerin (balgam, kateter giriş yeri, dışkı vb.) alınması konusunda uyanık olmalıdır [5]. Cilt flora bakterisi kabul edilen KNS, difteroid basil ve alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabileceği için deri antisepsisi özellikle bu hasta grubunda çok önem arz etmektedir. Kan kültürü alınırken bir seferde mutlaka iki farklı damardan alınmalıdır. Hastadan alınacak kan miktarı laboratuvar arası kullanılan cihaza bağlı olarak değişim gösterir. Genel görüş 1/5-1/10 (kan/besiyeri) oranı gözetilerek alınmasıdır. Ancak her kurumda olması muhtemel değişik uygulamalar sebebiyle laboratuvarla bu konu hakkında görüşülmesi yerinde olacaktır [60]. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda kateterin tüm lümenlerinden de mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Kateter giriş yerinde enflamasyon bulgusu veya akıntı görülürse mutlaka Gram boyama ve kültür yapılmalıdır [61].

Mantarların kan kültüründen izole edilmesi zordur. *Candida* türlerinin izolasyonu için lizis santrifügasyon yöntemi daha etkin olabilir. Yavaş üreyen mantarlar, *Bartonella* ya da *Brucella* gibi organizmalar için kan kültürleri rutinin dışına çıkılarak uzun süreli izleme alınmalıdır [62, 63].

Dışkı kültürünün rutin olarak yapılması tartışmalıdır. VRE'nin endemik görüldüğü bölge hastanelerinde taşıyıcılığı saptamak için dışkı kültürü ishali olan hastalara yapılabilir. İshali olan hastalarda öncelikle *Clostridium difficile* toksini bakılmalıdır. *C. difficile*'in etken olarak düşünüldüğü hastalarda mukoza hasarı ve translokasyon riski nedeniyle endoskopik işlemler zorda kalmadıkça yapılmamalıdır. Üriner sistem ile ilgili belirti ve bulguları olan, idrar sondası bulunan veya anormal idrar tahlil sonucu olan hastalarda idrar kültürü yapılmalıdır. Bu hasta grubunda idrar tahlilinde piyüri olmayabileceği unutulmamalıdır. Febril nötropenik hastalarda BOS incelemesi de rutin olarak önerilmez. Deri lezyonlarında enfeksiyon şüphesi varsa olanaklar dahilinde Gram boyama, kültür ve sitolojik inceleme yapılmalıdır [5]. Hasta balgam çıkarabiliyorsa, rutin bakteri kültürü için balgam örnekleri gönderilmelidir. Toraks görüntülemesinde gözle görülür, etiyolojisi aydınlatılamamış infiltrasyonu olan hastalarda, bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılarak alt solunum yolu örneklerinin incelenmelidir. Burun çalkantı suyu veya BAL örnekleri salgın olduğu zamanlarda veya kış aylarında solunum yolu viral enfeksiyonları açısından incelenmelidir. Mantar enfeksiyonu düşünülen olgularda doku tanısı daha kıymetli kabul edilmekle birlikte bu hasta grubunda invaziv işlemlerin çoğu zaman yapılamaması *Candida* enfeksiyonu ve aspergillozda beta glukan testi, aspergillozda galaktomannan testlerini daha ön plana çıkarmıştır [5].

2.5.4. Moleküler yöntemler

Moleküler incelemeler özellikle viral ajanların, atipik pnömoni etkenlerinin ve mikobakterilerin tanısını koymak için kullanım alanı bulmuştur. Örnekler alınırken daha çok tercih edilen steril vücut sıvıları ve doku örnekleridir. Güncel bilgilere bakıldığında, moleküler yöntemlerin tanı koymak amacıyla tek başına kullanılması hala tartışmalı bir konudur. Bu nedenle klasik tanı yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir [5].

2.5.5. İnflamasyonun Serumdaki Belirteçleri

Febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan çalışmalar C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçlerin kullanımına ilişkin tutarlı olmayan bilgiler içermektedir [64-66]. Güncel veriler antimikrobiyal tedavi planlamaları yapılırken bu testlerin yön vermek için yeterli olmadığı yönündedir [37].

2.5.6. Radyolojik İncelemeler

Hastaların belirti, bulgu ve labaratuvar tahlillerinin yönlendirdiği doğrultuda direkt grafiler, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri enfeksiyonu lokalize etmek amacıyla kullanılır [5].

Ampirik tedaviye cevap vermeyen ve ilk tanısal yöntemlerle tanısı konulamayan hastalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) önemli bilgiler sağlamaktadır. Akciğer grafisinin normal olduğu hastaların yarısından fazlasında YÇBT çekilerek pnömoni bulguları gösterilmektedir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda YÇBT’de saptanan ‘hava-hilal’ görünümü, aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur [67]. Diğer bölgelerin BT görüntülenmesi (beyin, sinüsler, karın ve pelvis) endikasyon olduğu zaman planlanmalıdır [37].

Febril nötropenin yeni görüntüleme yöntemleri, mikrobiyolojik ve serolojik yöntemler sayesinde fizyopatolojisi daha iyi aydınlatılmış ve kontrol önlemleri ile mortalitede azalma sağlanmıştır [37, 39].

2.6. SİSTEMLERE GÖRE ENFEKSİYONLARIN TANIMLANMASINDA TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

FEN hastalarında pnömoni tablosu çok silik ve atipik bir seyirle karşımıza gelebilmektedir. Erken zamanlarda akciğer grafisi normal görülebilmesine rağmen başlangıçta grafi çekilmesi yine de tanı için yararlı gözükmemektedir. Hastanın herhangi bir semptomu olduğunda, fizik muayenede patolojik sesler duyulduğunda, hastanın kliniğinde hipoksemi olması durumunda akciğer grafisi mutlak görülmelidir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir enfeksiyona neden olan etkeninin öngörülmesi konusunda yardımcı olur. Yapılan çalışmalar Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda pnömoninin erken tanısında YÇBT'nin fikir verebileceği yönündedir [68, 69]. Aynı şekilde ampirik antibiyoterapiye yanıt alınamayan olgularda YÇBT önemli veriler verebilmektedir. YÇBT'de halo belirtisi veya hava hilal belirtisi gösteren nodüler lezyonlar aspergilloz lehinedir fakat yine de mümkün olduğunca girişimsel tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Balgam incelemesi önerilmektedir fakat ağız florasındaki mikroorganizmalarla kontaminasyon etkenin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Pnömonisi olan hastaların balgam incelemesinde PMNL görülememesi tanıyı zorlaştıran başka bir problemdir. Özellikle *Aspergillus* spp.'nin balgamdan izole edilmesi durumunda etken kabul edilmek için birden fazla balgam numunesinde aynı türe ait küf mantarının gösterilmesi gereklidir [70]. Balgam örneği veremeyen ve özellikle yaygın lezyonları bulunan hastalarda PCP düşünülüyorsa indüklenmiş balgam örneği alması düşünülmelidir. Benzer şekilde plevral efüzyon varlığında plevra sıvısı uygun şartlar sağlanıyorsa inceleme yapılmalıdır [8, 71].

2.6.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri

Özefajit düşünülen hastalarda şartlar uygunsa özefagoskopi yapıp doku ve sürüntü numuneleri alınmalı, bu numuneler mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemlerle incelenmelidir.

Daha çok pediatrik hasta grubunda görülen nekrotizan enterokolit son zamanlarda agresif kemoterapi protokolleri sonucunda FEN hasta grubunda daha çok görülmektedir. Tiflitis daha çok ileo-çekal bölgede görülen bağırsak duvarının tüm katlarını tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle de sağ alt kadranda ağrı, bulantı-kusma, ishal kliniği olan hastalarda tiflitis akla gelmeli, gerekli tetkikler yapılmalıdır. USG ile tanı konulamamış klinik şüphenin devam ettiği hastalarda BT çektirilmelidir. Görüntüleme yönteminde bağırsak duvarında kalınlaşma tanı koydurucudur. Tiflitisin görülme sıklığının %26' ya kadar yükseldiği merkezler bulunmaktadır. Mortalite oranı ise %50' nin üzerine çıkabilmektedir, yüksek mortalite oranları nedeniyle tanı hızla koyulmalıdır [72]. Dışkı kültürü rutin olarak önerilmese de direkt mikroskopik inceleme protozoa düşünülüyorsa önem teşkil etmektedir. *Clostridium difficile* toksini saptanmamış ve bakteri kültürü negatifse, virüsler veya protozoalar araştırılmalıdır.

2.6.3. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Tanı Yöntemleri

Daha nadir görülmekle birlikte tanısı güçtür. Gerek hastanın trombosit sayısının işlem için uygun olmaması gerekse bazı kemoterapi ilaçlarının bir takım nörolojik semptomlarla giden yan etkilerinin olması klinisyenleri tanı koyarken zorlamaktadır. Etiyolojik ajanları saptamak için BOS direkt incelemesi ve kültür yapılmalıdır. Kültür için alınacak BOS miktarı 2 mL' den daha az olmamalıdır. BOS materyalinin incelenmesinde antijen taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Tanı konulamayan olgularda beyin biyopsisine gidilerek histopatolojik incelemeler yapılması da öneriler arasındadır [73].

2.6.4. Fungal Enfeksiyonlarda Spesifik Tanı Yöntemleri

FEN hastalarında yüzeysel ve derin fırsatçı fungal enfeksiyonlar sık görülmektedir. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve SSS enfeksiyonları bunların başında gelir. İlk sırada Candida türleri olmak üzere, ikinci sırada ve daha az Aspergillus türleri görülür. Mantar enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler; mikroskopik inceleme, kültür ve serolojidir. Klinik örnekler, genel prensiplere uygun olarak alınmalı ve laboratuvara ulaştırılmalıdır. Orofarengeal örnekler ve doku biyopsilerinin hızla

labaratuvara ulaştırılmaları önemli bir noktadır. Klinik örneklerin mantar varlığı yönünden mikroskopik incelemesi, mantar türlerinin izole edilmesi ve sınıflandırılması uzun zaman alabileceğı için, olası bir mantar enfeksiyonun tanısını hızlandırmak açısından önemlidir. Mikroskopik incelemenin diğeri bir önemi ise sonraki zamanda kültürde üreme olması halinde enfeksiyon etkeni kabul edilip edilmeyeceğı konusunda yön vermesidir. İnvaziv mantarların neden olduğı sinüzit şüphesinde sinüslerde hassasiyet ve radyoloji ile tanının desteklenmesi durumunda yapılabiliriyorsa nazal endoskopik inceleme yapıp kazıntı ya da biyopsi yöntemiyle alınan doku örneklerinin incelenmesi yararlı olacaktır [74-76].

Serolojik testler arasında en fazla kullanım alanı bulan BOS ve serumda *C. neoformans* kapsül polisakkarid antijeni aranmasıdır. Sensitivite ve spesifitesi %90'ın üzerinde olan bu test hem tanı da hem de tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Son yıllarda serumda *Aspergillus*' un galaktomannan antijeninin araştırılması, invaziv aspergillozun erken saptanmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Çalışmalar testin sensitivitesini %85-90, spesifitesini %80-98 olduğunu göstermiştir. Testin spesifitesi, kriter olarak arka arkaya alınan örneklerin pozitif sonuç vermesi kabul edildiğinde bu oran çok daha yükselmektedir. Tanı koymak için titre artışının saptanması da anlamlıdır [77]. Galaktomannan kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid olduğı için yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozal bariyerin deformasyonu sonucunda, bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, testin yapıldığı esnada beta laktam antibiyotik veriliyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğeri funguslarla çapraz reaksiyon yalancı pozitiflikle sonuçlanabilmektedir [78]. Galaktomannanda yalancı pozitiflik ve çapraz reaksiyon yapan nedenler tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Galaktomannanda yalancı pozitiflik ve çapraz reaksiyona yapan nedenler

Çapraz reaksiyon

Bazı patojenler (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium digitatum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhodotorula rubra*, *Bifidobacterium bifidum*)

Sitotoksik ilaçlar (Siklofosfamid)

Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu içeren ilaç kullanımı

Kasprofungin tedavisi

Renal yetmezlik ve diyaliz

Oto-antikorlar

Yalancı pozitiflik

Çocuklarda daha sık

Bazı gıdalar (Makarna, Pirinç, Kek, Sosis, Hindi, Ekmek gibi)

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısı için giderek önem kazanan bir diğer yöntem (1,3)- β -D glukandır. Glukan, *Cryptococcus* ve *Zygomycetes* hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin (*Alcaligenes* ve *Streptococcus*) duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Bu test invaziv fungus enfeksiyonların tanısını koymak için kullanılan, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğu halde, yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik gösterdiği de bildirilmiştir [79-81]. (1,3)- β -Dglukan testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler tablo 5’ te gösterilmiştir.

Tablo 5. (1,3)- β -Dglukan testinde yalancı pozitiflik yapan nedenler

- Kan transfüzyonları
- Kan ürünleri (İmmünglobulinler ve albümin)
- Hemodiyaliz / hemofiltrasyon
- Bakteriyel enfeksiyonlar
- Beta laktam antibiyotikler
- Cerrahi tamponlar, gazlı bez

Klinik ve radyolojik bulguların özgül olmaması, kültür ve mikroskopi gibi geleneksel yöntemlerin duyarlılığının düşük olması invaziv fungal enfeksiyonun erken tanısında yaşanan önemli sorunlardır. Bu sorunlar invaziv işlem gerektirmeyen, hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek başka tanı yöntemlerinin araştırılmasına gereksinim oluşturmaktadır. Bu sebeple invaziv fungal

enfeksiyonların tanısında PCR çok popüler hale gelmiştir. PCR için hastadan alınan kan, BAL ve doku gibi materyaller kullanılabilir. Bu yöntemin kantitatif olması tanıda ve tedaviye cevabın izlenmesinde önemli bir avantaj sağlar. PCR hastalığı dışlamak için iyi bir yöntem olmasına rağmen BAL’ da saptanması durumunda kolonizasyon/etken ayırımını yapamaz. Aynı şekilde antifungal tedavi PCR’ ın duyarlılığını da etkilemektedir. Üstelik test henüz standardize edilememiştir. Bu nedenle bu test tek başına değil, klasik yöntemler ve antijen testleriyle beraber değerlendirilmelidir [81, 82].

2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TEDAVİSİ

Nötropenik hastalarda enfeksiyon bulguları silik, enfeksiyonun seyri hızlı olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonun erken dönemindeki hastalar enfeksiyon bulgularının silik olması nedeniyle atlanabilmektedir. Bu sebeple nötropenik olgularda ateşin aksi gösterilene kadar enfeksiyöz kaynaklı kabul edilmesi ve ampirik tedavinin erken başlanması çok önemlidir [37, 39]. Febril nötropenik bir hastanın tedavi planı çizilirken ilk yapılacak şey MASCC kriterlerine göre düşük ve yüksek riskli gruplardan hangisinde olduğunu belirlemek olmalıdır. FEN hastasının risk kategorisinin bir saat içinde netlik kazanamaması halinde ilk IV tedavi dozu hastanede verilmelidir. FEN hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi kültürler alınır alınmaz renal ve karaciğer fonksiyon testleri göz önünde bulundurularak doz ayarı yapıp başlanmalıdır [83].

2.7.1. Düşük Riskli Hastalarda Yaklaşım

Düşük riskli hastalar evde uygun bakım ortamında uygun sürveyansın sağlanabilmesi şartıyla oral kombinasyon tedavisi alabilirler. Hastaların ayaktan takip edilmesinde hedef hastanın genel durumunun iyi olmasını avantaja çevirerek hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltmaktır. Bu sayede hastaları hastane enfeksiyonları ve diğer nozokomiyal komplikasyonlardan korumaktadır. Bu olgularda ilk tercih edilecek tedavi amoksisilin-klavunatla siprofloksasin antibiyotiklerinin birlikte verilmesidir. Kombinasyon tedavisinin tek başına

siprofloksasin tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir [84]. Eğer hasta kinolon profilaksisi alıyorsa oral antibiyotik tercih edilmemelidir [85]. NCCN kılavuzu hastalarda penisilin alerjisi olması durumunda penilisin ve türevleri yerine klindamisin kullanımını önermektedir.

Oral antibiyotik kullanımı planlanan hasta grubunda akut lösemi tanısı, organ yetmezliği, pnömoni ve SVK kullanımı gibi risk faktörlerinin olması durumunda bu gruptan çıkarılmalı, yüksek risk grubunda değerlendirilmelidir. Düşük riskli kabul edilip oral antibiyoterapi başlanan hastalarla hasta hekim ilişkisi iyi sağlanmalı ve hastaların hastaneye ulaşabilme kolaylığından emin olunmalıdır. Hastaların evde ateş takibi yapabilecek sosyokültürel seviyede olması ve hekime ulaşabiliyor olması çok önemlidir [86].

2.7.2. Yüksek Riskli Hastalarda Yaklaşım

Yüksek risk grubundaki hastaların tedavisinde ampirik IV antibiyoterapi uygulanır. Hastalar yüksek risk grubunda olduğu için antibiyotiklerin etki spektrumu pseudomonasları kapsamalıdır. Başlangıç ampirik antibiyoterapi için genel olarak üç farklı rejim bulunmaktadır [7]. Bunlar:

1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi)
2. İkili kombinasyon tedavisi
3. Glikopeptidli kombinasyonlar

Tek ilaçla tedavi (monoterapi)

Monoterapi, nütropeni süresinin on günü geçmemesi ve hastanın derin nütropeniye girmemesi ön görülen hasta grubunda tercih edilmelidir. Tedavide antipsödomonal etkinliği olan sefalosporinler, karbapenemler veya piperasilin-tazobaktam gibi β -laktam antibiyotiklerden birisi tercih edilebilir. Bu antibiyotiklerin birbiriyle kıyaslandığı birçok çalışmada sonuçlar benzer çıkmıştır fakat 2007 yılında yapılan bir meta-analizde karbapenemlerin monoterapide kullanıldığı hasta grubunda özellikle sefepim verilen hasta grubuna kıyasla tedavi başarısızlığı nedeniyle

modifikasyon yapılmasına daha az ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [87]. Bu sebeple çoklu ilaca direnç gösteren Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının sık görüldüğü merkezlerde başlangıç tedavisi olarak karbapenem kullanılması önerilmektedir [7, 8]. FEN hastalarında yapılan bir çalışmada ikili kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmada monoterapide tedavi başarısızlığı ve yan etki daha az görülmüş, süper enfeksiyon gelişimi ve sağkalım oranına bakıldığında ise iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum tedavi rejimleri tercih edilirken dengenin monoterapi yönünde değişmesine neden olmuştur [88].

İkili kombinasyon tedavisi

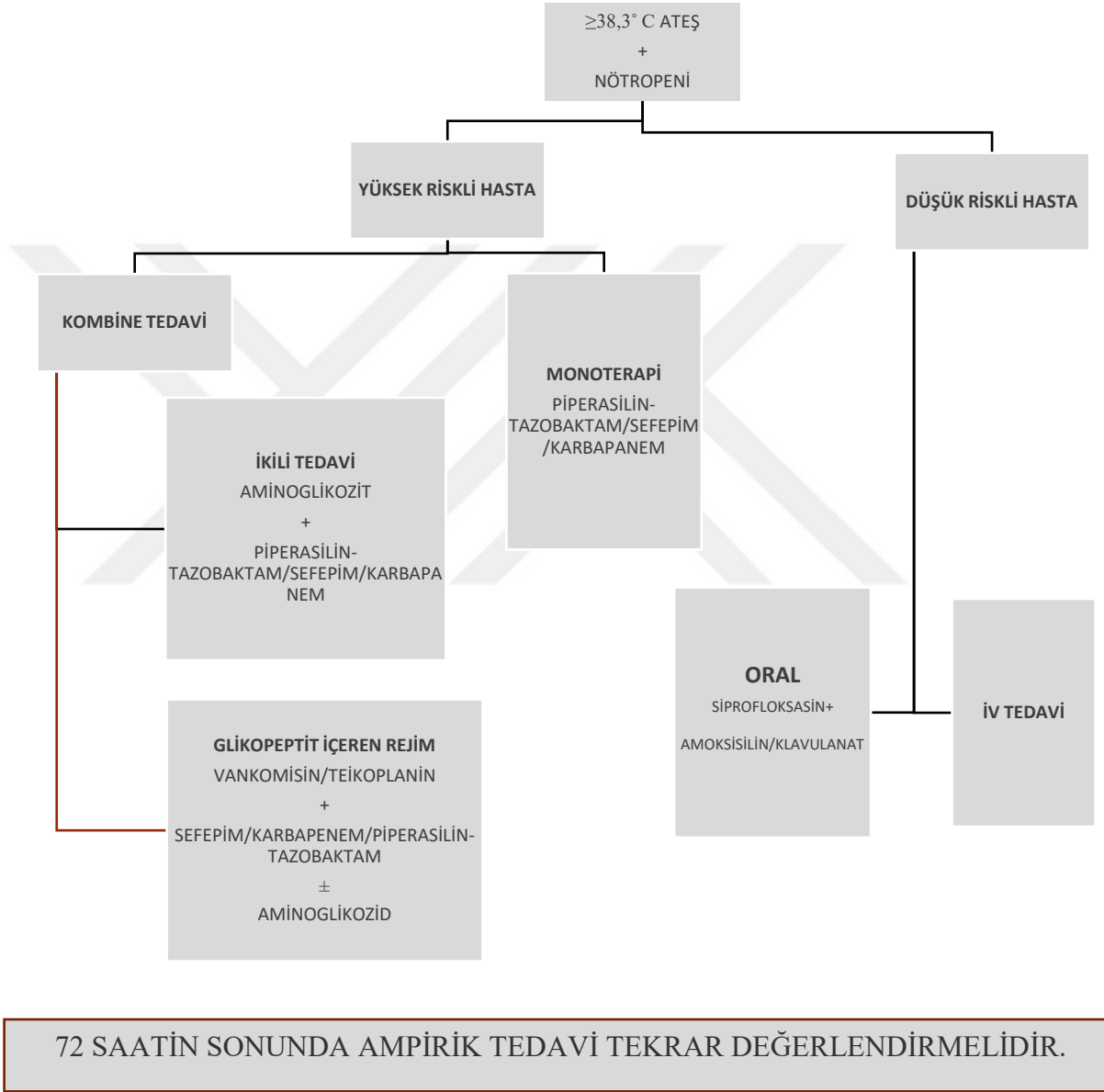
Aminoglikozid grubu bir antibiyotikle beta-laktam grubu antibiyotiklerden birinin birlikte başlanması ikili kombinasyon tedavisini oluşturmaktadır [89]. Derin ve uzamış nütropeni beklenen hasta grubunda kombinasyonlu tedavi rejimleri tercih edilir. İkili kombinasyon tedavisi pseudomonasların yaygın olarak saptandığı merkezler için iyi bir alternatiftir. Daha eski yıllarda kombine rejimlerin Gram negatif basillere karşı sinerjistik etki göstererek direnç gelişimini azalttığı düşüncesiyle tercih edilme sebebi olmuştur [90]. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda aminoglikozid içeren kombinasyonunun bakteriyel eradikasyon ve direnç gelişimini önlemek için monoterapiye üstünlük göstermediği, üstelik kombinasyon tedavisi verilen hasta grubunda nefrotoksisite gibi yan etkilerin ciddi oranda görülmesi bu rejimin tercih dışı bırakılmasına neden olmuştur [91].

Glikopeptidli kombinasyonlar

Uzun süreli ve derin nütropeni beklenen hastalarda komplikasyonların yönetimi veya antimikrobiyal dirençten şüphelenilmesi/kanıtlanması durumunda başlangıç rejimine glikopeptid eklenebilir. Komplikasyon veya direnç gelişimine zemin oluşturan durumlar ciddi mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu veya hipotansiyondur [7, 90]. Hasta MRSA ile kolonize ise veya kan kültürlerinde alt tür tayini henüz tamamlanmamış Gram pozitif bakteri izole edilmişse glikopeptid başlanması için endikasyon kabul edilir. Glikopeptid tedavisinin uygunsuz ve aşırı kullanımından kaçınılmalı, glikopeptidler sayılan endikasyonlar çerçevesinde kullanılmalıdır. Bu şekilde hem streptokoklarda hem de

stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seçilmesinin önüne geçilecektir [8].
Tedavi rejimleri şekil 1 de gösterilmiştir [5].

Şekil 1. Tedavi rejimleri



2.7.3. Tedavi Modifikasyonları

Ampirik tedavinin uygunluğu ilk 72 saat tamamlanır tamamlanmaz yeniden değerlendirilmelidir. Bu süre zarfında enfeksiyon etkeni olabilecek mikroorganizma gösterilirse, tedavi mikroorganizmaya göre modifiye edilir. Bu organizma duyarlı bir suşsa ampirik geniş spektrumlu başlanan antipseudomonal tedavinin spektrumu daraltılmalıdır, klinik tablosu düzeliş kan kültüründe üreme olmadığı görülene kadar tedavi sonlandırılmamalıdır. Ateşi 72 saatin sonunda kontrol altına alınan, etkenin saptanamadığı fakat kliniği düzeliş genel durumu toparlayan ve nötropeniden çıkma eğiliminde olan hastalar düşük risk kategorisine geçirilip IV antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanikasit tedavisi verilebilir. Eğer ateşsiz takip edilen hasta hala yüksek risk grubunun kriterlerini karşılamaya devam ediyorsa genel durumu ne kadar iyi de olsa parenteral tedavi 7-10 güne tamamlanmalıdır. Yine de tedavi süresini belirlerken hastanın nötropeniden çıkma zamanına bağlı olarak değişiklik yapılabilmektedir [8]. İlk 72 saat tamamlandıktan sonra ateş yanıtı hala alınamamışsa ve ateşe neden olabilecek etken izole edilememişse, hastanın genel durumuna bakılır. Genel durumu iyi olan hastalarda tedavi yedi güne tamamlanabilir. Bu süreçte hasta olası başka enfeksiyon odakları ve etkenleri gözden kaçırmamak için tekrar değerlendirilir ve gerekli tetkikler yapılır.

Tedaviye rağmen 72 saat sonunda ateşi düşmeyen hastalarda aşağıda belirtilen nedenlerde akılda tutulmalıdır:

- Bakteriler dışındaki patojenler (fungal, viral gibi)
- Kateter enfeksiyonu
- Antibiyotiklerin yetersiz doku ve serum düzeyleri
- İlaç ateşi
- Direnç gelişimi veya kullanılan antibiyotiğe dirençli sekonder enfeksiyon
- Kan ve kan ürünlerinin verilmesiyle ortaya çıkan ateş

Başlangıç rejiminde glikopeptid tercih edilmiş fakat kültürlerinde Gram pozitif mikroorganizma izolasyonu yapılamamışsa, bu aşamada glikopeptid

kesilmelidir. Yapılan çalışmalarda ateşi devam eden hastalarda Gram-pozitif etken izole edilememişse tedaviye ampirik glikopeptid eklenmesinin plaseboya üstünlük göstermediği bildirilmiştir. Klinik veya mikrobiyolojik verilerle desteklenmiyorsa hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda ateşin devam etmesi, antibiyotik ilave edilmesi veya başka bir monoterapiye geçiş için endikasyon oluşturmaz [92].

Eğer hastanın genel durumunda kötüleşme varsa ampirik tedavinin spektrumunda değişikliğe gidilmelidir. Bu değişiklik aminoglikozid eklenmesi, eğer ampirik rejimde sefalosporin grubu bir antibiyotik verilmişse spektrumu genişletmek adına karbapenem grubuna geçilmesi şeklinde ya da kriterleri sağlayan hasta grubunda glikopeptid eklenmesi şeklinde olabilir. Hematolojik malignite tanısı almış febril nütropeni atağı geçiren olgularda glikopeptitlerin ampirik tedavide tercih edilmesi gereken durumlar şunlardır [93]:

- Kateter enfeksiyon şüphesi veya varlığı
- Kinolon profilaksisi öyküsü olan hastalar
- MRSA kolonizasyonu
- Dirençli pnömokok kolonizasyonu ya da enfeksiyonu
- Kültürde henüz alt tür tayini tamamlanmamış Gram pozitif bakteri üremiş olması
- Ciddi mukoziti olan olgular
- Hemodinamik instabilite veya sepsis

Glikopeptidlerin ampirik tedavi rejimlerinde rutin kullanılması önerilmemektedir ancak sağlık bakımı ilişkili ve hastane kökenli enfeksiyonlardaki artışla beraber MRSA daha fazla görülmekte ve streptokoklardaki penisilin direnci de göz önünde bulundurulduğunda, glikopeptidler yeniden kullanımı artan bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. NCCN 2019 klavuzunda vankomisin kullanımı için kateterle ilişkili enfeksiyonlar, Gram pozitif bakteri için pozitif kan kültürleri, penisilin / sefalosporine dirençli pnömokok veya MRSA ile bilinen kolonizasyon, klinik instabilite ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi kriterler belirlenmiştir. Özellikle vankomisine bağlı oluşacak yan etkilerden ve dirençten kaçmak için endikasyonlar

iyi değerlendirilmelidir [94]. Ülkemizden yakın zamanda yapılan bir çalışmada glikopeptid yan etkilerinden kaçınmak için daptomisin tedavisinin bir alternatif olabileceği gösterilmiştir [95].

Bazı hastaların takibi esnasında devam eden ateşle beraber ortaya akciğer infiltrasyonu çıktığı gözlenir. Mümkünse bu hastalarda balgamın yayma ve kültürü yapılmalı, balgam örneği veremeyen hastalarda hipertonic solüsyon ile indüklenmiş balgam, entübe ise derin trakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj veya transbronşial biyopsi yapılmalıdır. Bu hastaların akciğer grafisinde lokal ve nodüler infiltrasyonlar görülürse öncelikle akla *Aspergillus* enfeksiyonu gelmelidir. Akciğer grafisinde interstisyel pnömoni bulguları görülmesi halinde PCP akla gelmelidir ve tedavi etmek için TMP-SMX başlanmalıdır. PCP tanısı koyulan hastanın saturasyon düşüklüğü tespit edilirse oksijen desteği verilmesi önerilir. Ciddiyetini koruyan hastalarda IV steroid tedavisi denenebilir. Bu hastalarda akciğer grafisi bulguları çoğu zaman etkene özgü değildir, radyoterapi uygulanması ya da kemoterapi ilaçları da benzer görüntüler yapabilir, hatta bazen hastalığın kendisinin de akciğerde tutulum yapabileceği akılda tutulmalıdır. Akılda tutulması gereken bir diğer konu hastanın nötroopeniden çıkmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar yanıtla beraber akciğer infiltrasyonları oluşabileceğidir. Bu nedenle kliniği düzelen hastalarda sadece radyolojiye bakılarak tedavi değişimine gidilmeyip, takibe devam edilmesi yeterli olacaktır.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almasına rağmen bazı FEN hastalarında akut batın tablosu gelişebilmektedir. Fizik muayene ve görüntüleme işlemleri yapıldıktan sonra tiflitis tanısı konarsa, oral alımı durdurulup, metronidazol tedavisi başlanmalıdır. Hasta bu dönemde cerrahi müdahale gereksinimi olabileceği için yakından takip edilmelidir [96, 97]. Aynı şekilde fizik muayenede perirektal hassasiyet, anal fissür, nekrotizan gingivostomatit tespit edilen hastalarda da tedaviye metronidazol gibi majör anaerobik etkinlik gösteren antibiyotikler ilave edilmelidir. İshal etkeni olarak *C.difficile* düşünülüyorsa dışkı örneği alınarak toksin antijen testi analiz edilmesi ve tedavinin ona göre düzenlenmesi önerilir [40, 98].

Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde ampirik tedavi seçenekleri tablo 6' da gösterilmiştir [99].

Tablo 6. Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde ampirik tedavi seçenekleri

Dirençli bakteri	Tedavi seçeneği
Karbapenem dirençli <i>enterobacteriaceae</i>	• Kolistin* • Tigesiklin* • Aminoglikozit* • Fosfomisin*
Beta laktam dirençli <i>Pseudomonas</i> spp.	• Kolistin* • Fosfomisin*
Beta laktam dirençli <i>Acinetobacter</i> spp.	• Kolistin* • Tigesiklin*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	• TMP-SXT • Florokinolonlar • Tikarsikin-klavulonat • Kombinasyon tedavileri ○ TMP-SXT + Seftazidim ○ TMP-SXT + Tikarsikin-klavulonat
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus</i> spp.	• Daptomisin • Tigesiklin • Linezolid

* kombine edilerek kullanılması önerilir.

2.7.4. Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi planlanan hastalarda karar aşamasında, invaziv fungal enfeksiyon riskinin yüksekliği ve hastaya öncesinde antifungal profilaksi verilip verilmediği mutlaka sorgulanarak hedeflenen fungal patojenlere yönelik tedavi başlanmalıdır. Hematolojik malignitesini kontrol altına almak amacıyla remisyon indüksiyon tedavisi verilmiş, AKHN yapılmış, uzamış ve derin nötropenisi bulunan, ağır mukoziti olan, hematolojik malignitesi kontrol altına alınamamış ya da relaps gelişmiş hastalarda invaziv fungal enfeksiyon gelişme olasılığı daha fazladır [8].

Ampirik antifungal tedavinin hangi hastalara ve tedavinin hangi aşamasında başlanması konusunda net bir görüş bulunmamakla beraber, beş günlük

antibakteriyel tedaviye rağmen cevap alınamamış, enfeksiyon odağı saptanamayan hastalar ampirik antifungal başlanması için aday kabul edilir. FEN hastalarının yaklaşık %30'u bu kriterleri karşılamakta ve tedavi başlanmaktadır. Ancak, bunların sadece %4'ünde gösterilmiş bir invazif fungal enfeksiyon mevcuttur [100, 101]. Bu sebeple ampirik antifungal tedavi, serolojik test bulguları veya YÇBT bulguları gibi tanı yöntemleriyle desteklenmelidir. Halo belirtisi eşlik etsin veya etmesin makro nodüller, erken dönemde YÇBT'de invazif aspergilloz için en tipik bulgudur [102]. YÇBT'de Halo belirtisi görüldüğü için preemptif tedavi başlanan hastalarda sağkalımın anlamlı seviyede yükseldiği gösterilmiştir [103, 104]. İnvaziv fungal enfeksiyonlarda mortalitenin yüksek olması sebebiyle tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması uygun bir yaklaşımdır. Buna rağmen enfeksiyon odağı bulunamamış, klinik olarak kötüleşmeyen ve kısa sürede nötropeniden çıkması öngörülen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. Ampirik antifungal tedavi öncesinde fungal enfeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekir (invazif fungal pnömoni için YÇBT, Hepatosplenik kandidiyazis için abdomen görüntüleme gibi). Galaktomannan ve (1,3)- β -D glukon fungal etkenleri saptamak için kullanılan yardımcı tanı testleridir. Fakat bu testler düşük riskli hastalar için önerilmemektedir. Yapılan bu tetkikler yalnızca tedavi kararını değil, antifungal tercihini ve tedavi süresini de etkileyeceği için çok önemlidir [8]. Eğer hasta antifungal profilaksi almışsa kandidemi riski artmaktadır. Flukanazol profilaksisi alanlar hastalarda, non albicans flukanazole dirençli kandida enfeksiyonları ya da invazif küf mantarlarının saptanma riski artar. Amfoterisin B dezoksikolat uzun yıllar boyunca standart ampirik tedavide tercih edilen ajan olmuştur. Birkaç çalışma da kullanılan diğer antifungallerin (liposomal amfoterisin B, itrakanazol, vorikanazol ve kaspofungin gibi) hiçbirinin Amfoterisin B dezoksikolata üstünlüğü gösterilememesine rağmen, diğer ajanların toksisitesinin daha az olması tercih sebebi olmuştur [101]. Sistemik fungal enfeksiyon saptanan hastalarda tedavi süresi kararı hasta özelinde alınmalıdır. Hasta nötropeniden çıktığında, klinik stabil ve tomografi görüntülemesinde patoloji saptanmazsa antifungal tedavi kesilir. Nötropeniden çıkmayan olgular 2 hafta sonra yeniden değerlendirilir. Antifungal tedavi altında klinik durumu kötüleşen ve nötropeninin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda, indüksiyon tedavisi alan akut lösemi hastalarında ve AKHN alıcılarında, tedaviye

nötropeniden çıkıncaya kadar devam edilir [8]. Nötropeniden çıktıktan sonra devam eden ateş veya yeniden ateşin çıkması durumunda, hepatosplenik kandidiyazis akla gelebilir. Klinik belirti ve bulgular eşliğinde yapılan görüntülemelerle hepatosplenik kandidiyazis tanısı konan hastaların tedavisi hasta klinik açıdan stabilse flukonazol, tedaviye dirençli hastalardaysa lipozomal amfoterisin B olarak planlanmalıdır. Hepatosplenik kandidiyazis kronik ve yaygın bir hastalık olduğundan uzun süreli takip gerektirmektedir [105].

2.7.5. Antiviral ilaçların kullanımı

Bir viral enfeksiyon için tipik olan belirti veya semptomları olmayan ateşli nötropenik hastalarda ampirik antiviral tedavi önerilmez. Klinik bulguları HSV veya VZV ile uyumlu olan hastalara asiklovir/valasiklovir tedavilerinden birisi verilebilir. Kemik iliği nakli yapılan hastalar hariç tutulduğunda febril nötropenik hastalarda sistemik CMV enfeksiyonu görülme olasılığı yok denecek kadar azdır [7, 106].

2.8. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA PROFİLAKSİ

2.8.1. Antibakterial Profilaksi

Antibakteriyel profilaksi nötropeni süresi yedi günden daha az olması ön görülen düşük riskli hastalar için rutinde önerilmemektedir. Uzun süreli ve derin nötropeni beklenen yüksek riskli hastalar için florokinolon profilaksisi düşünülmelidir. Profilaksi için kinolon grubu antibiyotikler en geniş spektrumlu antibiyotikler olarak değerlendirildiği için tercih edilmektedir. Levofloksasin, streptokokların neden olduğu oral mukozit riski yüksek hastalarda daha çok tercih edilmesine rağmen, kinolon grubundaki antibiyotikler kabaca eşdeğer kabul edilmektedir. Florokinolonlar, özellikle de siprofloksasin, antibakteriyel profilakside en çok tercih edilen ajanlardır. Bir çok çalışmada antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon gelişiminin, özellikle de Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının önüne geçildiği gösterilmiştir [107, 108]. Buna rağmen, antibiyotiklerin profilakside ve tedavide yoğun kullanımları beraberinde direnç problemini getirmiş, bu durum klinik

yararın kısıtlanmasına neden olmuştur. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar farklı kinolonlar ve diğer grup antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimini de göstermiştir [109-111]. Kinolon profilaksisi ilişkili bir başka problem de Gram-pozitif enfeksiyonların sıklığındaki artıştır. Yapılan çoğu meta-analizde antibakteriyel profilaksinin enfeksiyon görülme sıklığını azaltmasına rağmen, enfeksiyon ilişkili mortaliteyi etkilemediği gösterilmiş. Aksine bazı çalışmalarda mortalitenin de azaldığı bildirilmiştir. Kök hücre nakil yapılan febril nötropeni hastaları haricindeki hasta grubunda profilaktik antibiyoterapinin yararı hala tartışmalı bir konudur. Tüm bu bilgiler ışığında nötropenik hastalarda rutin kinolon profilaksisinden mümkün olduğunca kaçınılması ve kinolon profilaksisi tercih edilirken hastaların risk grubuna göre karar alınmalıdır [108, 109].

IDSA kılavuzu PCP için yüksek risk grubuna giren hastalara TMP-SMX ile profilaksi önermiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda PCP profilaksi endikasyonları ;

1. Yüksek riskli allojeneik KHN alıcıları

- Geçirilmiş PCP veya fırsatçı enfeksiyon öyküsü
- CMV için yüksek risk taşıma
- Ciddi immünsupresyon
- T-hücreleri baskılayan tedavi rejimleri alanlar

2. Otolog KHN

- Transplantasyon öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immünsupresif ajan olarak kullanımı
- Pürin analogu kullanılan rejimler sonrasında

3. Uzun süreli nötropeni

4. Uzun süreli (>2-3 hafta), yüksek doz (>20 mg/gün prednizon) steroid tedavisi

5. Anti-CD 52 monoklonal antikor tedavisi alan hastalar.

2.8.2. Antifungal Profilaksi

Fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle özellikle bu enfeksiyonların sık görüldüğü merkezlerde yüksek riskli hasta gruplarına antifungal profilaksi önerilmektedir. Profilaksi olarak risk faktörlerine ve primer hastalığa göre azoller veya ekinokandinler kullanılabilir [112]. Yapılan pek çok çalışmada AKHN alıcılarında flukonazol profilaksisi uygulanmasının invaziv fungal enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Posakonazol profilaksisi, AML veya MDS için yoğun kemoterapi alan profilaksi almadığı takdirde invazif aspergilloz riskinin yüksek olduğu 13 yaş ve üzeri hastalar için düşünülmelidir [113]. Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda antifungal profilaksi endikasyonları; [114, 115].

- Akut lösemi ya da MDS hastalarında miyelosupresif kemoterapi sonrası nötropeni süresinin 10 günü geçmesi bekleniyorsa
- Allojenik KHN alıcılarında ilk 100 gün (kortikosteroid tedavisi devam edecekse daha uzun süreli)
- T-hücre baskılayıcı pürin analogu kullanılacak otolog KHN alıcılarında

Profilaksi uygulanacak hastalarda endikasyona bağlı kalmak direnç gelişimini ve zorlu enfeksiyonları azaltacaktır.

2.8.3. Antiviral Profilaksi

HSV seropozitifliği saptanan AKHN olmuş ya da lösemi nedeniyle indüksiyon tedavisi verilen olgulara asiklovirin profilaksi olarak uygulanması önerilir.

İnfluenza aşılması her yıl kemoterapi alan hastalar dahil tüm malign hastalık tanısı olan hastalara önerilmektedir. İnfluenza aşının ne zaman yapılması konusunda fikir birliğine varılmamasına rağmen, serolojik yanıt son kemoterapi üzerinden yedi gün geçtikten sonra veya kemoterapi planından 2 hafta önce yapılan hastalarda en iyi sonuç alınmıştır [116].

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmanın yapıldığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 810 yatak kapasitesine sahip, 3. basamak sağlık kuruluşudur. Çalışmamızda Ocak 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji servisinde yatarak tedavi gören, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından günlük vizitlerle izlenen hematolojik malignite tanısı almış 156 hastada gelişen 255 FEN atağındaki epidemiyolojik ve klinik veriler kaydedilmiştir. Hematoloji kliniği 17 yataklı bir birim olup bu yataklardan 4'ü kemik iliği nakil hastalarına ait hepafiltreli odalarda yer almaktadır. Hastanemiz hematoloji kliniğinde allojenik kök hücre nakli yapılması için gerekli alt yapı oluşturulmuş, fakat hali hazırda uygulanmaya başlanmamıştır.

Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu'ndaki tanıma uygun olarak ANS 500 /mm³'ün altında olan veya ANS 500-1000 /mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 /mm³'ün altına düşmesi beklenen, aksiller tek sefer 38,3 °C ve üstü veya bir saat boyunca 38.0-38,2 °C arası ateş ölçümü olan hastalar febril nötropenik olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hasta nötropeni atağı ile karşımıza geldiğinde, önceki nötropeni atağının tamamen düzelmiş olması ve iki atak arasında dört haftadan daha uzun bir süre olması halinde yeni bir nötropenik atak olarak kabul edildi.

Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalar servise yatışlarından itibaren günlük vizitlerle takip edildi. Hastaların isim, yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, primer tanıları, eşlik eden hastalıkları, kemoterapi öyküsü, uygulanan kemoterapi protokolü, kateter varlığı, başlangıç mutlak nötrofil sayıları, nötropeni süresi, MASCC skorları, izole edilen mikroorganizmalar ve bunların duyarlılık profilleri, gelişen enfeksiyon türleri, biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik laboratuvar değerleri, kültür sonuçları, radyolojik sonuçları, hastanın klinik durumu, ateşin kontrol altına alınma zamanı, nötropeniden çıkma zamanı, başlangıç antibiyotik rejimleri başlangıç tedavisine ekleme ve/veya değişim yapılıp yapılmadığı ve başlangıç tedavileri ile yapılan

modifikasyonların sonuçları değerlendirilerek her hasta için hazırlanan ‘Febril Nötropenik Hasta Takip Formu’ ndan alındı.

Nötropenik hastalardan, ateş ortaya çıktığı anda veya enfeksiyon klinik bulguları belirlenir belirlenmez kan kültürü (varsa kateter kültürü eş zamanlı olacak şekilde), idrar kültürü ve hastanın semptom ve bulguları göz önünde bulundurularak klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, gayta, yara, aspirasyon kültürü gibi) alındı. Kan kültürleri kateteri olmayan hastalarda farklı periferik venöz damarlardan en az yarım saat arayla iki kez olacak şekilde alındı. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden, diğeri de kateter dışında periferik venöz yoldan temin edildi. Kan kültürlerinden en az birinin pozitif olması halinde, bakteriyemi açısından anlamlı kabul edildi. Ancak koagülaz negatif stafilokoklarda iki ya da daha fazla üremenin saptanmış olması bakteriyemi olarak değerlendirildi.

FEN atağı ile başvuran hastalar, fizik muayene bulguları ile değerlendirildikten sonra, biyokimyasal ve mikrobiyolojik açıdan tetkik edildi. Akciğer grafisi ve odak olabilecek yerlerden görüntülemeler yapıldıktan sonra kültürler alındı. MASCC kriterlerine göre risk değerlendirmeleri yapılarak düşük ve yüksek riskli gruplara ayrıldı. Hastaların ilk değerlendirmesi tamamlanır tamamlanmaz ampirik antibiyoterapileri başlandı. Tedavi kararı verilirken; Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ndaki öneriler göz önünde bulundurularak, merkezimizin son bir yıllık mikroorganizma profili doğrultusunda tedavi protokolleri oluşturuldu. Hastalara başvuru anından itibaren en geç iki saat içinde tedavileri başlandığı için tedaviye başlanma zamanının mortaliteye etkisi araştırılmadı. Antibiyotik tedavisi altındaki hastaların renal ve hepatik fonksiyonları yakından izlendi.

Hastaların günlük vizit sırasında febril nötropeni tablosunun devam etmesi durumunda, yeni çıkan bulgular için fizik muayeneleri tekrarlandı. Ateş nedeni olabilecek yeni odaklar saptandığında bu odaklara yönelik incelemeler hemen yapıldı, yeni bulgusu olmayan ateşi devam eden hastaların kültürleri tekrarlandı. Ampirik antibakteriyel tedaviye 72 saatin sonunda yanıt alınamayan hastalarda YÇBT ile birlikte galaktomannan testi istendi. Fungal enfeksiyonların tanı ve

izleminde bilgi verdiği düşünölen galaktomannan testi haftada iki kez yapılarak preempitif yaklaşım ve tedavi uygulanmaya çalışıldı. Hastalardan günlük olarak hemogram, haftada iki kez biyokimyasal tetkikler göröldü.

FEN atakları, nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonlar (KDE) ve mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonlar (MDE) olarak üç grupta sınıflandırıldı. Enfeksiyona neden olan etkenin saptanması durumunda MDE kabul edildi. Akciğer enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, sinüzit ve benzeri enfeksiyonu olup, mikrobiyolojik olarak etkenin saptanamadığı ataklar KDE olarak kabul edildi. Klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtlarının gösterilemediğı febril nötropenik ataklar ise NBA olarak değeriendirildi.

Herhangi bir odak saptanmamış ise hastanın kliniğine göre; anti-pseudomonal β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile monoterapi (genellikle tercih edilen antibiyotik piperasilin/tazobaktam) uygulandı. Eğer hastalar uzun zamandır hastanede yatıyorsa, daha önceden dökümante edilmiş kültür üremeleri mevcut ise tedavide anti-pseudomonal β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu veya karbapenem monoterapisi rejimlerinden birisi tercih edildi. Eğer hastada saptanmış bir odak varsa yukarıdaki rejimlerden biri seçilip ek olarak; odak rektal abse veya gingivit ise metranidazol, IV katater enfeksiyonu bulguları veya mukozit gibi Gram pozitif etkenin neden olduğı enfeksiyon düşünöldüğünde glikopeptid, herpes labialis, zona zoster gibi lezyonlar varsa asiklovir, oral kandidiyazis varsa flukonazol kombinasyonlarını içeren tedavi rejimleri oluşturuldu. Ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, tedavinin 3.-5. günlerinde klinik tekrar gözden geçirilerek kan kültürü tekrarlanıp, YÇBT çekildi. Değeriendirme sonucunda ateş nedeni aydınlatılamamışsa mevcut tedaviye devam edildi. Kültür antibiyogram sonuçları klinikle birlikte değeriendirilerek ampirik tedavi değışiminin yapılp yapılmayacağına, yeni antibiyotik ya da antifungal eklenip eklenmeyeceğinin kararı verildi. İlk 72 saatte ateşı devam etmesine rağmen, genel durumu iyi olan hastalarda ampirik tedavide değıştirilmeden kültür alınmaya devam edildi. YÇBT çektilirip yakından takip edilen hastalarda beşinci günde ateşin hala devam etmesi ampirik tedaviye yanıtsızlık olarak kabul edilip, antifungal eklendi. Nötrofil seviyesi yükselme eğiliminde olan ve genel durumu stabil seyreden

hastalarda etken izole edilemediyse iv tedavi kesilerek kinolon grubu antibiyotikler ile tedaviye devam etme kararı alındı. Yüksek risk grubunun kriterlerini karşılayan genel durumu iyi ateşi düşen hastalarda ise başlangıç tedavisi nötropeniden çıkana kadar oral tedavi ile devam ettirildi. Aynı şekilde genel durumu kötü olan hastalarda IV tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatıldı.

Hastaların ampirik tedavi ile ateşi düştü, klinik belirti ve bulguları gerilediyse ‘başarı’ olarak değerlendirildi.

Ampirik tedavide kültürdeki üreme ya da klinik yanıt alınamaması gibi sebeplerle spekturumun değiştirilmesi, antifungal veya antiviral tedavi ile modifikasyon / modifikasyonlar ihtiyacı doğmuş ve değişim sonrasında yanıt alındı ise ‘modifikasyonla başarı’ olarak değerlendirildi.

Başlangıç antibakteriyel tedavisine rağmen ateşin devam etmesi, etkenin tedaviye dirençli saptanması ve tedavide değişiklik gereksinimine rağmen hasta kaybedildi ise “başarısızlık” olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz SPSS (Statistical Package for the Social Science) 22.0 ve MiniTab programları ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama $\pm$ SD ile sunulurken, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) ile sunulmuştur.

Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında, kategorik değişkenlerden bağımsız grup oranlarının karşılaştırılması ki-kare ve Fisher Exact testleriyle, bağımlı grup oranlarının karşılaştırılması McNemar testiyle değerlendirilirken, sayısal değişkenlerden bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar Student t-testi, normal dağılıma uymayanlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Mortaliteyi etkileyen faktörlerin olasılıklar oranı hesaplanırken, önce modele anlamlı bulunan tüm değişkenler alınmış, ilk modelde anlamlı çıkan değişkenler çoklu nominal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup, $p=0.000$ olan değerler $p<0.001$ olarak raporlanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda hastanemiz hematoloji kliniğinde yatarak tedavi gören 65 (%41,7)'i kadın 156 hastada gelişen 255 FEN atağı incelendi. 255 ataktan 57 tanesi (%22,4) mortalite ile sonuçlandı. Toplam 255 atakta yaş ortalaması $55,2 \pm 15,8$ olarak hesaplanmıştır. Mortal seyreden hastaların yaş ortalaması 60, diğer grubun 54 olarak hesaplandı. İleri yaş mortaliteyi arttırmaktaydı ($p=0,010$). Olguların demografik özellikleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri

Parametre	Sayı
Hasta Sayısı	156
Atak Sayısı	255
Kadın/Erkek	65/91
Yaş Ortalaması	$55,2(\pm 15,8)$

Nötropenik atak sayıları incelendiğinde olguların %61,2’sinin birden fazla atak geçirdiği görüldü. Atakların 149 (%58,4)’u erkek, 106 (%41,6)’sı kadın hastalara aitti. Cinsiyetin FEN atak sayısı üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p: 0,172$).

İzlenen 255 febril nötropenik atağın ortalama nötropeni süreleri $22,4 \pm 22,2$ (3-136) gün olarak hesaplandı. Atakların 177 (%69,4) tanesinde nötropeni süresinin 10 günden uzun olması şeklinde tanımlanan uzamış nötropeni mevcuttu. Uzamış nötropenisi olanlarda mortalite oranı %25,4, kısa süreli nötropeni gelişen hastalarda %15,4 olmasına rağmen mortalite üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,102$).

FEN atağı ile takip edilen olgularda ortalama hastanede kalış süresi $22,8 \pm 13,5$ (3-82) gün olarak bulundu. Ataklardaki ortalama yatış süreleri sırasıyla mortal seyreden ve iyileşen grup için $23,8 \pm 14,9$ ve $22,5 \pm 13,1$ gündü. Ortalama yatış süresi incelendiğinde mortal seyreden ve iyileşen grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,546$).

Atakların ateşin düşme süresi ortalama $8,0 \pm 8,4$ (1-50) gün olarak bulundu.

Febril n tropenik ataklarımızda ortalama MASCC skoru $15,8\pm4,0$ hesaplanmış olup; sırasıyla mortal seyreden ve hayatta kalan grupta $11,6\pm3,9$ ve $17,1\pm3,1$ idi. Mortalite gelişen hastalarda MASCC skoru ortalaması, diğer gruptan daha düşük hesaplandı ($p=0,000$). (Çalışmamıza dahil edilen hastalar yüksek riskli yatış kriterlerini karşılayan MASCC skoru 21'den küçük hastalardan oluştuğu için MASCC skorunun mortaliteye etkisi hesaplanırken 15 değeri cut off alındı.)

Tedavi değişim ihtiyacı olan hastalardaki mortalite oranı (%36,2), ampirik başlanan tedaviyle başarı sağlanan hastalardaki mortalite oranına (%10,7) göre yüksek bulundu ($p=0,000$). Tedavi başarısızlığı nedeniyle modifikasyon gerekliliği monoterapi başlanan hasta grubunda daha yüksek bulundu. Bu oran monoterapi başlanan grupta %55,4, kombine tedavi başlanan grupta %33,6 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Monoterapi ve kombine tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında ateşin kontrol altına alınma zamanı, nötropeniden çıkma ve hastanede kalış süreleri arasında bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Mortalite görülen hastalarda febril n tropeni atağı süresince steroid kullanım oranı (%66,7), mortalite görülmeyen (%45,5) hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Steroid kullanması gerekenlerde mortalite 2,4 kat fazlaydı.

Mortalite gelişen olgularda TPN kullanım oranı %65,4 ve transfüzyon verilme oranı ise %73,7 idi ($p=0,001$).

Ölüm, mantar enfeksiyonu görülen ya da mantar enfeksiyonu şüphesiyle antifungal başlanan olgularda (%45,9) daha yüksek bulundu ($p=0,000$). Aynı şekilde galaktomannan pozitifliğı mortal seyreden grupta %17,5, diğer grupta %5,1 oranında görüldü. Galaktomannan pozitifliğı saptanan olgularda mortalite oranı daha yüksek bulundu ($p=0,004$). Antifungal tedavi başlanan grupta MASCC skoru diğerlerine göre daha düşük hesaplandı ($p=0,007$).

Mortalite gelişen atakların ortalama CRP değeri $285,4\pm135,1$, mortalite gelişmeyen grubun ortalama CRP değerinden $159,0\pm120,7$ daha yüksek olduğı görüldü ($p=0,000$).

Mortalite gelişen 57 atağın 19 tanesinde (%33,3) nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ iken, 38 tanesinde (%66,7) $\geq 100/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Nötropeni derinliğinin mortalite için risk faktörü olmadığı görüldü ($p=0.442$).

Tüm atakların %51,6'sında (131 atak) hastalara profilaksi verildiği görüldü. Bu oran mortalite gelişen grupta %66,7 iken, diğer grupta %33,3 saptandı ($p=0,034$).

Mortalite gelişen atakların %54,4'ünde komorbidite mevcuttu, mortal seyretmeyen ataklarda bu oran %47,5 olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,371$).

Akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen atakların %48,6' sında mortalite gelişirken, ABY tablosu olmayan atakların %11,6' sında gelişti. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalitenin daha fazla geliştiği gözlemlendi ($p=0,000$).

FEN ataklarının %64,7'sinde (165 olgu) G-CSF kullanıldığı saptandı. Exitus olan 57 hastanın 39 tanesinde (%68,4), mortal seyretmeyen 198 hastanın 126'sında (%63,6) FEN ataklarında G-CSF kullandığı tespit edildi. G-CSF kullanımının mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.534$).

Mortalite, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan olgularda (%36,5) diğerlerine göre fazla görüldü ($p=0,000$).

Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin analizi tablo 8 ve 8.1' de, risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi tablo 9' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin analizi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	N(198)	%	N(57)	%	
Erkek	111	%56,1	38	%66,7	0,172
Kadın	87	%43,9	19	%33,3	
Eşlik Eden Kronik Hastalık	94	%47,5	31	%54,4	0,371
Proflaksi kullanımı var	93	%47,2	38	%66,7	0,011
Proflaksi kullanımı yok	104	%52,8	19	%33,3	
Kan Kültüründe Üreme	46	%23,2	31	%54,4	0,000
İdrar Kültüründe Üreme	20	%10,2	12	%21,1	0,040
Tedavi Modifikasyonu Gerektirmeyen	124	%62,6	15	%26,3	0,000
Tedavi başarısızlığı nedeniyle modifikasyon	74	%37,4	42	%73,7	
Steroid Kullanımı	90	%45,5	38	%66,7	0,005
Santral Venöz Kateter	83	%41,9	26	%45,6	0,650
Parenteral Nutrisyon	23	%11,6	35	%61,4	0,000
Transfüzyon	99	%50	42	%73,7	0,002
Akut Böbrek Yetmezliği	38	%19,2	36	%63,2	0,000
G-CSF Kullanımı	126	%63,6	39	%68,4	0,534
YÇBT’de Fungal Enfeksiyon	15	%7,6	13	%22,8	0,003
Nedeni Açıklanamayan Ateş	32	%16,2	1	%1,8	0,000
Mikrobiyolojik Kanıtlanmış Enfeksiyon	66	%33,3	38	%66,7	
Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon	100	%50,5	18	%31,6	
Çoklu Atak	130	%65,7	26	%45,6	0,008
İlk Atak	68	%34,3	31	%54,4	
Kt Öyküsü	170	%85,9	51	%89,5	0,658
Galaktomannan	10	%5,1	10	%17,5	0,004
Antifungal Kullanımı	40	%20,2	34	%59,6	0,000
Radyolojik Bulgu	65	%32,8	36	%63,2	0,000

Tablo 8.1. Hematolojik malignite tanısı almış febril nütropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin analizi

	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	54	14,51	60	15,25	0,000
MASCC Skoru	17,12	3,14	11,61	3,92	0,000
Yatış Süresi	22,59	13,15	23,82	14,97	0,546
Nütropenik Gün Sayısı	21,23	20,56	26,53	27,21	0,125
ANS Başlangıç Değeri	92,08	136,75	59,47	88,90	0,034
CRP	122,50	120,73	258	135,14	0,000
Ateşli Gün Süresi	6,66	7,09	12,74	10,88	0,000

Tablo 9. Hematolojik malignite tanısı almış febril nütropeni atağı geçiren hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	Mortalite gelişmeyen N(198)	Mortalite gelişen N(57)	P	OR	95% C.I.for OR	
					EN düşük	En yüksek
Steroid kullanımı	90	38	0,005	2,400	1,294	4,451
Parenteral nutrisyon	23	35	0,000	12,105	6,084	24,085
Akut böbrek yetmezliği	38	36	0,000	7,218	3,791	13,744
Kan kültüründe üreme	46	31	0,000	3,940	2,156	7,300
Eşlik eden kronik hastalık	94	31	0,371	1,319	0,730	2,382
MASCC Skoru<15	39	46	0,000	17,049	8,092	35,921
YÇBT'de fungal enfeksiyon	15	13	0,003	3,605	1,600	8,122
Transfüzyon	99	42	0,002	2,800	1,459	5,375
Galaktomannan	10	10	0,004	3,979	1,565	10,115
Antifungal kullanımı	40	34	0,000	5,839	3,101	10,994
Proflaksi kullanımı	93	38	0,011	2,237	1,206	4,148
Tedavi başarısızlığı nedeniyle modifikasyon yapılanlar	74	42	0,000	4,692	2,435	9,042
Birden fazla atak geçirmiş olmak	130	26	0,008	0,439	0,241	0,798

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık primer tanı akut myelositik lösemi (AML) (%40,8) idi. Bunu non Hodgkin lenfoma (NHL), (%25,5) akut lenfositik lösemi (ALL) (%9,8), multiple myelom (%8,2), Hodgkin lenfoma (%7,8) ve myelodisplastik sendrom (MDS) (%5,5) tanıları takip ediyordu. 255 FEN atağının altta yatan hastalıkları değerlendirildiğinde, hastaların %50,6'sının akut lösemi, %33,3'ünün lenfoma ve diğer hematolojik maligniteler olduğu görüldü. AML tanısı alanlarda mortalite oranı %25, ALL tanısı alanlarda %40, NHL tanısı alanlarda %22, MDS'de %21, ve MM'da %10,5 olarak hesaplandı. HL grubunda mortalite görülmedi.

Mortalite gelişen 57 olgudan 26 tanesi AML, 14'ü NHL, 10'u ALL, 3'ü MM, 3'ü MDS ve 1'i KLL tanısı ile takip edilmekteydi (tablo 10).

Tablo 10. Altta yatan primer hematolojik malignite tanılarının mortaliteye göre

Tanı	Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen		
	N (198)	%	N (57)	%	
AML	78	39,4	26	45,6	40,8
ALL	15	7,6	10	17,5	9,8
KLL	5	2,5	1	1,8	2,4
NHL	51	25,8	14	24,6	25,5
HL	20	10,1	0	0	7,8
MDS	11	5,6	3	5,3	5,5
MM	18	9,1	3	5,3	8,2
Toplam :255 (% 100)					

dağılımı

Nötropenik atak sayıları incelendiğinde olguların %61,2'sinde birden fazla atak görüldü. En fazla tekrarlayan atak primer tanısı AML (%74) olan grupta görüldü. Grupların ortalama nötropeni süreleri değerlendirildiğinde NHL 13,2±14,8 gün, AML 29,8±25,0 gün, ALL 20,6±11,5, HL 8,5±6,4 gün olarak hesaplandı. Akut lösemi (ALL ve AML) tanısı almış grubun ortalama nötropeni süresi HL grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu(p=0,001). AML tanısı alan grupla NHL tanısı alan grup arasında da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0,000). Gruplar arasında MASSC skoru karşılaştırması yapıldığında anlamlı fark

bulunmadı($P=0,273$). Anitfungal başlanan 74 hastanın primer tanılarına bakıldığında %47,3 (35 atak)'ü AML tanısı ile takip edilmekteydi.

Febril nütropenik atak geçiren olgularda enfeksiyonlar aşağıdaki şekilde tanımlandı :

1. Mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon: 104 (%40,8),
2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: 118(%46,3),
3. Nedeni açıklanamayan ateş: 33 (%12,9)

Önceden febril atak geçirmiş olma oranı mikrobiyolojik olarak tanımlanan grupta %37,2, klinik olarak tanı alan grupta %48,7 nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlanan grupta %14,1 olarak bulundu. Gruplar arasında daha önceden FEN atağı geçirmiş olması anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$).

Risk faktörleri araştırıldığında; mikrobiyolojik olarak tanı alan grupta total parenteral nutrisyon kullanımı ve santral kateter varlığı diğer gruplardan daha fazlaydı ($p<0,005$).

Enfeksiyon tanılarına göre primer hastalıkların dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Enfeksiyon tanılarına göre primer hastalıkların dağılımı

Enfeksiyon tanısı	Tanı	Atak sayısı	Yüzde (%)
Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş grup	AML	43	41,3
	ALL	13	12,5
	KLL	1	1
	NHL	28	26,9
	HL	6	5,8
	MDS	4	3,8
	MM	9	8,7
Ara toplam		104	%100
Klinik olarak dökümanite edilmiş grup	AML	45	38,1
	ALL	10	8,5
	KLL	5	4,2
	NHL	28	23,7
	HL	11	9,3
	MDS	9	7,6
	MM	10	8,5
Ara toplam		118	%100
Nedeni bilinmeyen ateş grubu	AML	16	48,5
	ALL	2	6,1
	KLL	0	0
	NHL	9	27,3
	HL	3	9,1
	MDS	1	3
	MM	2	6,1
Ara toplam		33	100
Toplam		255	

Enfeksiyon grupları ortalama yaş, ortalama yatış süresi, ortalama ateşli gün ve ortalama nötropeni süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ortalaması ve ateşin düşme süresi arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). En fazla ortalama yatış süresi mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon grubunda ($26,2\pm15,0$ gün) görüldü. En fazla ortalama nötropeni süresi klinik olarak tanımlanmış hasta grubunda ($25,9\pm27,4$ gün) görüldü ve iki grup arasında ortalama nötropeni süresi anlamlı fark oluşturmaktaydı ($p=0,002$). CRP değerleri mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$). (Tablo 12,13)

Tablo 12. Enfeksiyon gruplarının özellikleri/karşılaştırılması

	Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	Nedeni açıklanamayan ateş	p
Ortalama yaş	53,7±14,2	56,2±15,6	51,2±13,0	0,261
Ortalama yatış süresi (gün)	26,2±15,0	20,0±11,9	22,1±11,8	0,003
Ortalama nötropeni süresi (gün)	20,6±17,5	25,9±27,4	15,3±9,7	0,002
Ortalama ateşli gün	9,6±9,6	7,2±7,3	5,6±7,2	0,105
CRP mg/l	233,6±150,8	160,1±114,5	138,1±101,7	0,000

Tablo 13. Ortalama yatış süresi açısından enfeksiyon grupları

Enfeksiyon grubu	Ortalama yatış süresi (gün)	Enfeksiyon grubu	Ortalama yatış süresi (gün)	P
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	26,2±15,0	Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	6,1±1,7	0,002
		Nedeni açıklanamayan ateş	4,1±2,6	0,370
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	20,0±11,9	Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	6,1±1,7	0,002
		Nedeni açıklanamayan ateş	2,0±2,6	1,000
Nedeni açıklanamayan ateş	22,1±11,8	Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	4,1±2,6	0,370
		Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	2,0±2,6	1,000

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış 104 atağın 77 (%74)'sinde kan kültüründe, 32 (%30,7)'sinde idrar kültüründe, 11(%10,5)'inde yara kültüründe, sekizinde (%7,6) balgam kültüründe üreme oldu. Kan kültüründe üreme saptanan atakların 37' sinde kateter kültüründe, sekizinde idrar kültüründe, üçünde yara kültüründe ve üçünde balgam kültüründe eş zamanlı olarak aynı etkenin saptandığı üremeler tespit edildi (tablo 14).

Tablo 14. Mikroorganizmaların tüm ataklar içinde odaklara göre dağılımları

Enfeksiyon Odağı	Gram negatif mikroorganizma N (%)	Gram pozitif mikroorganizma N (%)	Fungus N (%)	Polimikrobiyal üreme n (%)
Kan (n=77)	48(%62,3)	23(%29,9)	1(%1,3)	5(%6,5)
Kateter (n=37)	15(%40,5)	19(%51,4)	1(%2,7)	2(%5,4)
İdrar (n=32)	28(%87,5)	2(%6,25)	2(%6,25)	
Yara (n=11)	7(%63,7)	4(%36,3)	-	-
Balgam(n=8)	8(%100)	-	-	-

Tüm ataklar değerlendirildiğinde; 255 FEN atağının 104'ünde (%40,8) mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş enfeksiyon odağı saptandı. Bu hastaların tüm kültürlerinde patojen mikroorganizma olarak 119 bakteri, 3 mantar etkeni izole edildi. İzolatların %69,6'sı Gram negatif bakteriler, %27,8'i Gram pozitif bakteriler, %2,4'lük kısmını ise mantar etkenleri oluşturmuştur. Toplamda 122 etken izole edildi. Tüm kültürlerdeki üreyen patojenlerin sıklığına bakıldığında ise *E. coli* (%36,8-45 atak) birinci sırada yer almaktaydı. Febril nötropeni atağında kültürlerden izole edilen patojenlerin dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Febril nötropeni atağında kültürlerden izole edilen patojenlerin dağılımı ve yüzdesi

Mikroorganizma adı	Sayı (n=122)	%
Gram pozitif mikroorganizmalar		
<i>Enterococcus</i> spp.	15	12,2
KNS türleri	14	11,4
<i>S. aureus</i>	5	4
Gram negatif mikroorganizmalar		
<i>Escherichia coli</i>	45	36,8
<i>Klebsiella</i> spp	16	13,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	5,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	6	4,9
<i>Enterobacter</i> spp.	6	4,9
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,6
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	1,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,8
Mantar		
<i>Candida</i> spp.	3	2,4

Atakların 77 tanesinde (%30,1) bakteriyemi saptandı. Bakteriyemik seyreden hasta grubunda mortalite %40,3, bakteriyemi saptanmayan grupta %14,6 bulundu ($p=0,000$). Bakteriyemik grupta mortalite 3,9 kat daha fazla görülmekteydi (%95 CI; 2,126-7,300). Etkenlere göre değerlendirildiğinde mortalite oranları polimikrobiyal üremelerde %80, Gram negatif üremelerde %45,8, Gram pozitiflerde %21,7 olarak hesaplanmıştır. Tek atakta görülen mantar üremesi mortal seyretmemiştir. Polimikrobiyal üreme görülen bakteriyemi olgularında mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,049$). Gram negatif etkenlerin neden olduğu bakteriyemilerin Gram pozitiflerden 2 kat daha fazla mortaliteye neden olduğu görüldü.

Santral venöz kateter kullanımı olan hastalarda bakteriyemi oranı %40,4 iken, katateri olmayan grupta bakteriyemi oranı %22,6 olarak hesaplandı ($p=0,003$). SVK varlığının bakteriyemi gelişimini 2,3 kat arttırdığı görüldü (%95 CI; 1,344-3,997).

Bakteriyemi oranı en yüksek akut lösemi tanısı alan hastalarda %58,4 görüldü. Bakteriyemi görülen hastaların primer hastalık dağılımları şu şekildedir: en yüksek ALL hastalarında %40 görülmüş, bunu AML grubu %33,7, MM %33,3, NHL %26,2, MDS %21,4, HL %20 ve KLL grubu %16,7 oranlarıyla takip etmiştir.

Kan Kültüründe üreme saptanan atakların %63,2'sinde (48 atak) olgular antibiyotik profilaksisi almıştı ($p=0,020$). Profilaksi kullanımı olan grupta Gram negatif bakteriyemi oranı %70,8 iken, diğer grupta bu oran %48,3 olarak hesaplandı ($p=0,219$).

TPN uygulaması ve transfüzyon yapılmış olması bakteriyemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Bakteriyemi gelişimi için risk faktörleri tablo 16 'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Bakteriyemi gelişimi için risk faktörleri

Risk faktörleri		Bakteriyemi var n(%)	Bakteriyemi yok n(%)	p
TPN	Var	33 (42,9)	25(14)	0,000
	Yok	44(57,1)	153 (86)	
Steroid kullanımı	Var	44 (57,1)	84 (47,2)	0,173
	Yok	33 (42,9)	94(52,8)	
Son 30 gün içinde kemoterapi	Var	66 (85,7)	154 (86,5)	0,845
	Yok	11 (14,3)	24 (13,5)	
Geçirilmiş FEN atağı	Var	43 (55,8)	113(63,5)	0,265
	Yok	34 (44,2)	65 (36,5)	
Santral kateter	Var	43 (55,8)	65 (36,5)	0,006
	Yok	34 (44,2)	113 (63,5)	
Kök hücre nakli	Allojeneik KHN	1 (33,3)	2 (66,7)	0,400
	Otolog KHN	14 (40)	21 (60)	
	Yapılmamış	62 (28,7)	154 (71,2)	
Altta yatan malignite	Akut lösemi ¹	45 (58,4)	84 (47,2)	0,249
	Lenfoma ²	21 (27,3)	64 (36)	
	Diğer ³	11 (4,3)	30 (16,9)	
Transfüzyon öyküsü	Var	52 (67,5)	89 (50)	0,013
	Yok	25 (32,5)	89 (50)	

¹ ALL, AML² Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma³ KML, KLL, MDS, MM

Uzun süreli nötropeni gözlenen hastalarda bakteriyemi gelişme oranı %33,9 iken, diğer grupta %21,8 olarak hesaplandı. Bakteriyemi için risk faktörleri incelendiğinde nötropeni süresinin 10 günden uzun olması bakteriyemi gelişimi için risk faktörü değildi (p=0,056). Uzun süren nötropeni sebebiyle gelişen bakteriyemilerde mortalite %40, kısa süreli nötropenide gelişen bakteriyemide mortalite oranı %41 bulunmuştur (p=1,000).

Derin nötropeni görülen hasta grubunda bakteriyemi oranı %33,3 iken, diğer grupta bu oran %18,5 bulunmuştur (p=0,044). Derin nötropeni bakteriyemi gelişme olasılığını 2,2 kat arttırmaktadır. Derin nötropeni sebebiyle gelişen bakteriyemilerde mortalite oranı %38,8, diğer grupta %50 olarak bulunmuştur (p=0,512).

Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ateşin düşme süresi ortalama 10,2 (± 10) gün olarak bulunurken, diğer grupta ortalama 7,0 ($\pm 7,5$) saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

FEN ataklarının %30,1'inde (77 atak) kan kültüründe üreme saptandı. Kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin 72 tanesi monomikrobiyal, beş tanesi polimikrobiyal özellikte idi. Bu hastalardan alınan kan kültürlerinde patojen organizma olarak 81 adet bakteri ve 2 adet mantar etkeni izole edildi. 77 kan kültüründen izole edilen 83 patojen mikroorganizmanın %63,9 (53)'ünü Gram negatif bakteriler, %33,7 (28)'sini Gram pozitif mikroorganizmalar ve %2,4 (2)'ünü ise fungal etkenlerin oluşturduğu görüldü. (tablo 17).

Tablo 17. Kan kültürü etkenlerinin sınıflandırılması

		Mortalite gelişmeyen		Mortalite gelişen	
		N (46)	%	N (31)	%
Kan kültürü	Gram-negatif	26	56,5	22	71
	Gram-pozitif	18	39,1	5	16
	Mantar	1	2,2	0	0
	Polimikrobiyal	1	2,2	4	13

Polimikrobiyal üreme saptanan 5 atağın 4'ünde en az bir Gram negatif etken saptandı. tablo 18'de polimikrobiyal üremelerin etken dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 18. Polimikrobiyal üremelerde etken dağılımı

Etkenler	N(sayı)
<i>Enterococcus</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp. + <i>A. baumannii</i>	1
<i>Enterococcus</i> spp. + <i>Enterobacteriaceae</i>	1
<i>Enterococcus</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp.	1
<i>Enterococcus</i> spp. + <i>Candida</i> spp.	1
MRKNS + <i>Burkholderia cepacia</i>	1

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında üreyen etkenler arasında mortalite açısından anlamlı farklılık gözlendi (p:0,000). Gram negatif bakteriyemilerin mortalitesi Gram pozitif bakteriyemilerden 2 kat fazla saptanırken, en yüksek mortalite vaka sayısı az olmakla birlikte polimikrobiyal üreme olan grupta görülmüştür. Gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının istatistiksel analizinde, mortalite oranı kan kültüründe *Pseudomonas* spp. (%75) ve *A. baumannii* (%83,3) olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,002).

Proflaksi alanların %80,9’ unda Gram negatif üreme, %19,1 ‘inde Gram pozitif üreme görüldü (p=0,001). Proflaksi alan hastaların kan kültüründe Gram negatif patojen üreme oranının 5,3 kat daha fazla olduğu görüldü (%95 CI; 1,981-14,437).

Kan kültüründe üreme gerçekleşen 77 ataktan 50 (%64,9)’ sinde ampirik tedavi değişim ihtiyacı vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000).

Gram pozitif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında istatistiksel analizinde *S. aureus* ve *Enterococcus* spp. bakteriyemilerinde mortalite %50 iken KNS bakteriyemilerinde bu oran %8,3 bulunmuş olup, Kan kültüründe *S. aureus* ve *Enterococcus* spp. üremesinin KNS’lere göre mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptandı (p=0,022).

Gram pozitif bakteriler arasında en sık izole edilen bakteri metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) ve enterokoklar idi. Gram negatif bakterilerde en sık izole edilen bakteri *E. coli* idi. Kan kültüründe üreyen bakterilerin hastalardaki dağılımı tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Kan kültüründe üreyen bakterilerin hastalardaki dağılımı

Kan kültürü	Mortalite gelişmeyen 198 hastadaki mikoorganizmaların dağılımı		Mortalite gelişen 57 hastadaki mikoorganizmaların dağılımı	
Üreme yok	152	76	26	42
Gram pozitif etkenler				
KNS	11	5,5	1	1,6
<i>Enterococcus</i> spp.	6	3	6	9,7
<i>S. aureus</i>	2	1	2	3,2
Gram negatif etkenler				
<i>E. coli</i>	15	7,5	10	16
<i>Klebsiella</i>	7	3,5	5	8
<i>Acinetobacter</i>	1	0,5	5	8
<i>Pseudomonas</i>	1	0,5	3	4,8
<i>Enterobacter</i> spp.	3	1,5	1	1,6
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	1	1,6
<i>Serratia</i> spp.	0	0	1	1,6
Mantar				
<i>Candida</i> spp.	1	0,5	1	1,6
Toplam	200		62	

İdrar kültüründe %87,5 (223 atak) üreme saptanmazken %12,5 (32 atak) üreme tespit edildi. Üremelerin %72,1'ini (23 atak) *E. coli*, %9,3'ini (3 atak) *Klebsiella* spp., %6,2'ini (2 atak) *Candida* spp., ve birer atakta (%3,1) *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. ve MRKNS üremesi oldu (Tablo 20).

Tablo 20. İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.

Etken	N	%
<i>Escherichia coli</i>	23	%72,1
<i>Klebsiella</i> spp.	3	%9,3
<i>Candida</i> spp.	2	%6,2
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	%3,1
<i>Enterococcus</i> spp.	1	%3,1
<i>Enterobacter</i> spp.	1	%3,1
MRKNS	1	%3,1
Toplam	32	%12,5 (%100)

Balgam ve yara kültürleri değerlendirildiğinde; Balgam kültürlerinin ikisinde *K. pneumonia*, ikisinde *Acinetobacter* spp. birer tanesinde *Proteus* spp., *E. coli*, *Serratia* sp. ve *S. maltophilia* üremesi olduğu saptandı. Yara kültürlerinin ikisinde *Acinetobacter* spp., ikisinde *E. coli*, ikisinde *Klebsiella* spp., ikisinde MRKNS, birer atakta da MSSA, *Enterococcus* spp. ve *Burkholderia cepacia* üremesi görüldü.

Klinik olarak tanımlanan 118 enfeksiyonda en fazla pnömoni %67,7 (80 olgu) görüldü. Klinik veya mikrobiyolojik olarak pnömoni tanısı alan hastaların %82'sinde tanı YÇBT ile konuldu. Bu enfeksiyonlar daha az yaygınlıkla görülen yumuşak doku enfeksiyonu %8,4 (10 olgu), abdomen kaynaklı enfeksiyonlar %9,3(11 olgu), peri anal abse %6,7 (sekiz olgu), dış absesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu %0,8 (birer olgu) olduğu görüldü. Yedi olgu (%5,9) ise aynı anda birden fazla odak saptanarak takip edildi (tablo 21).

Tablo 21. Klinik tanı konulan ataklarda odakların dağılımı

Klinik tanı	Klinik olarak tanı almış mortalite gerçekleşmeyen ataklar		Klinik olarak tanı almış mortalite gelişen ataklar	
	n	Yüzde(%)	N	Yüzde(%)
Pnömoni	65	65	15	83,5
İntraabdominal enfeksiyon	10	10	1	5,5
Cilt enfeksiyonları	10	10	0	
Perianal enfeksiyon	8	8	0	
Pnömoni + Yumuşak doku enfeksiyonu	4	4	1	5,5
ÜSYE	1	1	0	
Dış absesi	1	1	0	
Pnömoni + İntraabdominal enfeksiyon	1	1	0	
Pnömoni + Dış Apsesi	0		1	5,5
	Toplam:100		Toplam:18	

Klinik olarak tanı almış hastalarda profilaksi verilen ve verilmeyen hastalar değerlendirildi. Akciğerlerin iki grupta da en sık saptanan odak olduğu görüldü. Pnömoni görülme sıklığı profilaksi verilen grupta %64,3 ve verilmeyen grupta ise %71 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.335).

Ex ile sonuçlanan 57 ataktan 38 tanesi (%66,7)'si mikrobiyolojik, 18 tanesi (%31,6) klinik, bir tanesi (%1,8) nedeni bilinmeyen ateş grubunda takip edilmekteydi. Ex olanların kültür sonuçları incelendiğinde 31 kan kültürü, 12 kateter kültürü, 12 idrar kültürü, 5 balgam kültürü ve 2 yara kültürü pozitifliği saptandı. İdrar kültüründeki 12 üremenin üçü, balgam kültüründeki beş üremenin biri, yara kültüründeki iki üremenin ikisinin de bakteriyemi ile seyrettiği görüldü. Mortalite gelişen olguların 26'sında (%45,6) kan kültüründe üreme olmadı. Ex olanların %8,7 (beş hasta)'sinde kan kültüründe *E. coli*, %3,5'inde polimikrobiyal üreme, %3,5 (iki hasta)'inde *Klebsiella* spp., %3,5 (iki hasta)'inde *P. aeruginosa*, %1,7 (bir hasta)'sinde *Enterococcus* spp. ve %1,7 (bir hasta)'sinde *Acinetobacter* spp. üremesi oldu. %1,7 (bir hasta)'sinde balgam kültüründe *K. pneumonia*, %1,7 (bir hasta)'sinde *Proteus* spp. %1,7 (bir hasta)'sinde *Serratia marcescens* ve %1,7 (bir hasta)'sinde *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi oldu. %3,5'inde idrar kültüründe *Candida* spp. ve %12,2 (yedi hasta) *E. coli* üremesi oldu. %3,5 (iki hasta)'inde eş zamanlı gönderilen kan ve idrar kültüründe *E. coli*, %1,7 (bir hasta)'sinde *Klebsiella* spp. üremesi oldu. %1,7 (bir hasta)'sinde eş zamanlı gönderilen kan ve balgam kültüründe *Acinetobacter* spp. üremesi oldu. %3,5 (iki hasta)'inde *S. aureus*, %3,5 (iki hasta)'inde *Enterococcus* spp., %3,5 (iki hasta)'inde *E. coli*, %3,5 (iki hasta)'inde polimikrobiyal, %1,7 (bir hasta)'sinde *Acinetobacter* spp., %1,7 (bir hasta)'sinde *Serratia marcescens*, %1,7 (bir hasta)'sinde *P. aeruginosa* ve %1,7 (bir hasta)'sinde *Klebsiella* spp. kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu görüldü. Klinik tanı ile takip edilirken ex olan vakaların %26,3 (15 hasta)'ü pnömoni, %1,7 (bir hasta)'si intraabdominal enfeksiyon, %1,7 (bir hasta)'si pnömoni+yumuşak doku enfeksiyonu ve %1,7 (bir hasta)'si pnömoni+diş absesi tanıları ile takip edilmiştir.

Kültürlerden elde edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç profilleri irdelendiğinde *E.coli* izolatlarının sefalosporinlere direnci %50'nin üzerinde bulunmuş, karbapenem grubuna direnç %10'un altında saptanmıştır. Trimetoprim Sulfametoksazol (SXT) direnci %76, piperasilin tazobaktam direnci %36, Ampisilin Sulbaktam %48 ve Amoksisilin Klavulonat direnci %72 olarak bulundu. En yüksek direnç ampisilin ve florokinolon grubu antibiyotiklere karşı bulundu (sırasıyla %96 ve %84). *E.coli* izolatlarında amikasin ve kolistine direnç saptanmadı.

Klebsiella spp. olarak belirlenen 12 izolatın antibiyotik duyarlılık profiline baktığımızda siprofloksasin, SXT, Ampisilin / sulbaktam ve piperasilin tazobaktam direnç oranı %54,4, Amoksisilin / klavulonat direnci %59, sefsalosporin direnci %33 ile 41 aralığında ve levofloksasin direnci %67 olarak bulundu. *Klebsiella* spp. izolatlarında aminoglikozit duyarlılığı %92, karbapenem duyarlılığı %83 iken kolistine direnç saptanmadı.

Acinetobacter spp. olarak saptanan 6 izolat Sefalosporin grubu, piperasilin-tazobaktam, Ampisilin Sulbaktam, karbapenem ve florokinolon grubuna %100 dirençli bulunmuştur. SXT ve aminoglikozit direnci %83,3 olarak bulundu. Kolistin direnci %33 saptanmıştır.

Pseudomonas spp. olarak belirlenen dört suşta ise karbapenem, piperasilin tazobaktam, sefepim, seftazidim ve aminoglikozit duyarlılığı %75, kinolon direnci %75 saptanmıştır. *Pseudomonas* spp. suşlarının hiçbirinde kolistin direnci görülmemiştir.

Enterobacter spp. olarak değerlendirilen dört izolat amikasin ve kolistine dirençli bulunmadı. Dört *Enterobacter* spp. izolatlarından ikisinde sefalosporin grubu anitibiyotiklere ve SXT direnci görüldü. Bir *Enterobacter* spp. suşunun ise karbapenem, florokinolon ve aminoglikozit grubu anitibiyotiklere dirençli olduğu görüldü.

Tek bir kan kültürü şişesinde tespit edilen *Serratia marcescens* ve *Burcholderia cepacia*'nın antibiyotik direnç profiline bakıldığında ise *S. marcescens* çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlı iken, *B. cepacia*'da sadece seftazidim direnci görülmüştür. Gram pozitif bakterilerde en duyarlı antibiyotiklerin daptomisin, teikoplanin, vankomisin ve linezolid, Gram negatiflerde ise meropenem, imipenem ve kolistin olduğu saptandı. Kan kültüründen izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları tablo 22'da gösterilmiştir.

Tablo 22. Febril nötropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen Gram negatif bakterilerin direnç durumu

		<i>E.coli</i> Sayı (%)	<i>Acinetoba</i> <i>cter spp.</i> Sayı (%)	<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> Sayı (%)	<i>Pseudomon</i> <i>as spp.</i> Sayı (%)	<i>Enterobac</i> <i>ter spp.</i> Sayı (%)
Meropenem	Dirençli	1 (%4)	6(%100)	2(%17)	1(%25)	1(%25)
	Duyarlı	24(%96)		10(%83)	3(%75)	3(%75)
İmipenem	Dirençli	2(%8)	6(%100)	2(%17)	1(%25)	1(%25)
	Duyarlı	23(%92)		10(%83)	3(%75)	3(%75)
Ertapenem	Dirençli	6(%24)	-	2(%17)	-	1(%25)
	Duyarlı	19(%76)		10(%83)		3(%75)
Piperasilin/T azobaktam	Dirençli	9(%36)	6(%100)	7(%59)	1(%25)	2(%50)
	Duyarlı	16(%64)		5(%41)	3(%75)	2(%50)
Seftazidim	Dirençli	13(%52)	6(%100)	5(%41)	1(%25)	2(%50)
	Duyarlı	12(%48)		7(%59)	3(%75)	2(%50)
Sefepim	Dirençli	15(%60)	6(%100)	5(%41)	1(%25)	2(%50)
	Duyarlı	10(%40)		7(%59)	3(%75)	2(%50)
Sefoksitin	Dirençli	13(%52)	-	4(%27)	-	2(%50)
	Duyarlı	12(%48)		8(%73)		2(%50)
Sefotaksim	Dirençli	14(%56)	-	4(%33)	-	2(%50)
	Duyarlı	11(%44)		8(%67)		2(%50)
Sefuroksim	Dirençli	14(%56)	-	4(%33)	-	2(%50)
	Duyarlı	11(%44)		8(%67)		2(%50)
Seftriakson	Dirençli	15(%60)	6(%100)	4(%33)	-	2(%50)
	Duyarlı	10(%40)		8(%67)		2(%50)
Ciprofloksasi n	Dirençli	21(%84)	6(%100)	8(%67)	3(%75)	1(%25)
	Duyarlı	4(%16)		4(%33)	1(%25)	3(%75)
Levofloksasin	Dirençli	21(%84)	6(%100)	8(%67)	3(%75)	1(%25)
	Duyarlı	4(%16)		4(%33)	1(%25)	3(%75)
Kolistin	Dirençli	0	2(%33)	0	0	0
	Duyarlı	25(%100)	4(%67)		4(%100)	4(%100)
Amikasin	Dirençli	0	5(%83)	1(%8)	1(%25)	0
	Duyarlı	25(%100)	1(%17)	11(%92)	3(%75)	4(%100)
Gentamisin	Dirençli	9(%36)	6(%100)	1(%8)	1(%25)	1(%25)
	Duyarlı	16(%64)		11(%92)	3(%75)	3(%75)
Ampisilin	Dirençli	24(%96)		-	-	-
	Duyarlı	1(%4)		-		
Ampisilin Sulbaktam	Dirençli	12 (%48)	6(%100)	6(%50)	-	-
	Duyarlı	13(%52)		6(%50)		
Amoksisilin Klavulonat	Dirençli	18(%72)	-	6(%50)	-	-
	Duyarlı	7(%28)		6(%50)		
TMP-SMX	Dirençli	19(%76)	5(%83,3)	6(%50)	-	2(%50)
	Duyarlı	6(%24)		6(%50)		2(%50)

Koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci %91,6, enterokoklarda %50, *S. aureus*'ta %25 olarak saptanmıştır. Enterokokların bir (%8,3) tanesi vankomisine dirençli (VRE) bulunmuştur. Hiçbir stafilokok suşunda glikopeptid ya da linezolid direnci saptanmamıştır. KNS grubunda glikopeptid direnci görülmemiştir. İzole edilen enterokok türlerinde de glikopeptid direnci %8,3 olarak saptandı. Gram pozitif izolatların hiçbirinde tigesiklin, daptomisin ve amikasin direnç görülmedi. KNS ve enterokoklarda kinolon grubuna direnç %80'in üzerindeydi. İzole edilen KNS'lerin birinde (%8,3) linezolid direnci görüldü. Enterokok ve *S. aureus* suşlarında linezolide karşı direnç gözlenmedi. Kan kültüründe izole edilen Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Febril nötropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen Gram pozitif bakterilerin direnç durumu

		KNS türleri Sayı (%)	Enterokoklar Sayı (%)	<i>S. Aureus</i> Sayı (%)
TMP-SMX	Dirençli	8(%66,6)	12(%100)	0
	Duyarlı	4(%33,3)	0	4(%100)
Vankomisin	Dirençli	0	1(%8,3)	0
	Duyarlı	12(%100)	11(%91,6)	4(%100)
Teikoplanin	Dirençli	0	1(%8,3)	0
	Duyarlı	12(%100)	11(%91,6)	4(%100)
Linezolid	Dirençli	1(%8,3)	0	0
	Duyarlı	11(%91,6)	-	4(%100)
Amikasin	Dirençli	-	-	-
	Duyarlı	-	12(%100)	-
Gentamisin	Dirençli	6(%50)	10(83,3)	0
	Duyarlı	6(%50)	2(%16,6)	4(%100)
Sefoksitin	Dirençli	11(%91,6)	-	1(%25)
	Duyarlı	1(%8,3)	-	3(%75)
Ampisilin	Dirençli	11(%91,6)	6(%50)	2(%50)
	Duyarlı	1(%8,3)	6(%50)	2(%50)
Amoksisilin Klavulonat	Dirençli	11(%91,6)	6(%50)	1(%25)
	Duyarlı	1(%8,3)	6(%50)	3(%75)
Levofloksasin	Dirençli	10(83,3)	10(83,3)	1(%25)
	Duyarlı	2(%16,6)	2(%16,6)	3(%75)
Siprofloksasin	Dirençli	11(%91,6)	10(83,3)	-
	Duyarlı	1(%8,3)	2(%16,6)	-

Hastalarımıza antibiyotik tedavisi başlama zamanı hastaneye yatışından sonraki ortalama $8,7 \pm 8,7$ gün idi.

Hastalarımızın FEN ataklarının %4,3'unda (11 atak) aminoglikozidlerin, %25,9'inde (66 atak) glikopeptidlerin kullanıldığı belirlendi. Ayrıca atakların %29'unda (74 atak) antibiyotik tedavisine antifungal tedavinin eklendiği saptandı.

Çalışmamızda FEN hastalarına monoterapi (%54,5) veya kombine (%45,5) tedaviler uygulandı. Monoterapi alan hasta grubunda %55,4, kombine tedavi başlanan hasta grubunda %33,6 tedavi değişim ihtiyacı olmuştur($p=0,001$).

Mortal seyreden hastalarda glikopeptid kullanım oranı %40,4 (23 atak) ,diğer hasta grubunda %21,7(43 atak) olarak hesaplandı ($p=0.006$). benzer şekilde mortalite gelişen hastalarda aminoglikozit kullanım oranı %10,5 (altı atak) iken, diğer grupta %2,5 (beş atak) olarak hesaplandı ($p=0.018$). mortal seyreden hasta grubunda antifungal kullanım oranı %59,6 (34 atak), diğer grupta %20,2 (40 atak) olduğu görüldü ($p=0.000$).

Nötropeni süreleri ve kullanılan tedavilere bakıldığında Antifungal kullanılan ataklarda ortalama nötropeni süresi ($20,5 \pm 22,3$ gün) antifungal kullanılmayan ataklara ($26,9 \pm 21,4$ gün) göre anlamlı olarak uzun saptandı ($p=0.037$). Monoterapi ya da kombine tedavi kullanılması durumunda ,aminoglikozit ve glikopeptid alan hastalarda anlamlı fark oluşturmadığı görüldü. Hastalara verilen tedaviler ve nötropeni süreleri tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastalara verilen tedaviler ve nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi.

Ataklar	Nötropeni süresi +SD (gün)	P
Monoterapi kullanılan	22,2(±22,2)	0,907
Kombine tedavi kullanılan	22,5(±22,3)	
Antifungal kullanılan	26,9(±21,4)	0,037
Antifungal kullanılmayan	20,5(±22,3)	
Aminoglikozid kullanılan	27,6(±15,9)	0,428
Aminoglikozid kullanılmayan	22,1(±22,5)	
Glikopeptid kullanılan	24,9(±21,3)	0,283
Glikopeptid kullanılmayan	21,5(±22,5)	

Ampirik tedavide başlangıçta 133 (%44,3) atakta sadece β -laktam / β -laktamaz inhibitörü tercih edilirken 115 (%16) atakta ise β -laktam / β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının kullanımı tercih edilmişti. Febril nötropenik ataklarda en sık ampirik antibiyoterapi tedavi olarak piperasilin-tazobaktam tedavisi tercih edilmiş olduğu gözlemlendi (80/255, %31,4). Tedavi sırasında 116 atakta (%45,4) modifikasyona gidildiği görüldü. Atak başlangıcında kullanılan ampirik tedavinin modifikasyon nedenlerine bakıldığında atakların %74,1 (86)'ünde klinik yanıt alınamaması, %23,3(27)'lük kısmında ise etkene göre modifikasyon yapıldığı ve %2,6 (üç)'lük kısmında de-eskalasyon amacıyla değişim yapıldığı tespit edildi. Başlangıçta kullanılan β -laktam / β -laktamaz inhibitörleri kullanılan 133 atağın %45,1'inde başarılı olunduğu, β -laktam / β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu kullanılan 115 atağın 76 tanesinde (%66) başarılı olunduğu görüldü. Modifikasyon yapılan 116 atak baz alındığında 30 atakta (%25,8) başlangıç tedavisinin kesilerek karbapenem grubu antibiyotiklere modifiye edildiği, 24 atakta (%20,6) tedaviye sadece antifungal eklendiği, 20 atakta (%17,2) başlangıç tedavisine antifungal ve Gram pozitif etkinliği olan antibiyotik kombinasyonu eklendiği, 20 atakta (%17,2) Gram pozitif etkinliği olan antibiyoterapi eklendiği, 15 (%12,9) atakta başlangıç tedavisi kesilerek karbapenem, antifungal ve Gram pozitif etkinliği olan antibiyoterapi kombinasyonu ile değiştirildiği, dört atakta (%3,4) başlangıç tedavisi

kesilerek karbapenem ve antifungal kombinasyonu tercih edildiği, üç (%2,6) atakta ise deeskalasyon uygulandığı görüldü.

FEN ataklarının %21,5'inde (55 atak) Gram pozitif etkinliği olan antibiyotiklerin eklendiği görüldü. Bu atakların %38,2'ünde (21 atak) daptomisin, %34,5'inde (19 atak) linezolid, %21,8'inde (12 atak) teikoplanin, %5,5'inde (üç atak) vankomisin kullanıldığı saptandı.

Febril nötropeni tanımlaması ile tedavi başlanan olguların başlangıç tedavilerine yanıtı incelendiğinde 124 atakta (%48,6) tedavi yanıtı olduğu, 74 atakta (%29) ise modifikasyon ile başarı sağlandığı belirlendi. 116 atakta (%45,4) ise başlangıç tedavisi başarısız kabul edildi ve tedavi modifikasyonu yapıldı modifikasyonla başarı oranımız %63,8'e yükseldi. Tablo 25 incelendiğinde dikkati çeken nokta klinik olarak tanı almış ataklarda başarı oranı daha yüksek bulunmuş, tedavi başarısı elde edilemeyen (ex olan grup) gruba bakıldığında ise en yüksek oranın mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış gruba ait olduğu görülmüştür. Modifikasyon ile başarı nedenleri irdelendiğinde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış grupta daha yüksek olduğu görüldü. Tedavi başarısızlığı nedeniyle modifikasyon yapılmasının mortalite ile arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,000$)

Tablo 25. Tedavi modifikasyon ihtiyacı ile mortalite arasındaki ilişki

	İlk tedavi ile başarı		Tedavi modifikasyonu sonrası başarı		Ex		Toplam
	N(124)	%	N(74)	%	N(57)	%	N(255)
Mikrobiyolojik tanı almış grup	30	28,8	36	34,6	38	36,5	104
Klinik tanı almış grup	70	59,3	30	25,4	18	15,3	118
NBA	24	72,7	8	24,2	1	3	33

Tedavi değişim ihtiyacı olan 116 atakta başlangıç tedavileri incelendiğinde piperasilin/tazobaktam tedavisi başlanan 46 atak (46/80), karbapenem tedavisi alan 21 atak (21/44), karbapenem kombinasyon tedavisi alan 28(28/68), piperasilin tazobaktam kombinasyon tedavisi alan 11 atak (11/47), ampisilin/sulbaktam başlanan beş atak(5/7), teikoplanin başlanan iki atak(2/2), sefaperazon sulbaktam, linezolid ve

kinolon baslanan birer atakta (1/2) tedavi değişim ihtiyacı oldu. Tedavi değişim ihtiyacının piperasilin/tazobaktam monoterapisi başlanan hasta grubunda (%57,5) daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,025$). Tablo 26’da FEN ataklarında tercih edilen ampirik antibiyotik tedavileri ve modifikasyon ihtiyacı oranları gösterilmiştir.

Tablo 26. FEN ataklarında ampirik tedavi seçimleri

Kullanılan Antibiyotik		Hasta Sayısı (n)	Tedavi Değişim İhtiyacı (n)
Monoterapi			
Piperasilin/tazobaktam		80	46
Karbapenem		44	21
Ampisilin/sulbaktam		7	5
Sefaperazon/sulbaktam		2	1
Florokinolon		2	1
Linezolid		2	1
Teikoplanin		2	2
		139	
Kombinasyon rejimleri			
Karbapenem içeren kombinasyonlar	Glikopeptid	29	28
	Linezolid	27	
	Daptomisin	10	
	Oseltamivir	2	
	Daptomisin	3	
Piperasilin/tazobaktam içeren kombinasyonlar	Daptomisin	2	11
	Glikopeptid	12	
	Linezolid	8	
	Makrolid	4	
	Florokinolon	11	
	Oseltamivir	6	
	Antifungal	4	
	Aminoglikozid+linezolid	1	-
		116	

Özetle hematolojik maligniteli febril nötropenik olgulardaki mortalite ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği çalışmamızda MASCC skorunun düşük olması, ileri yaş, steroid kullanımı, hastaya transfüzyon ve total parenteral nutrisyon desteği verilmesi, atak öncesinde profilaksi alması, daha önce FEN atağı geçirme öyküsünün olması, akut böbrek yetmezliği tablosunun eşlik etmesi, CRP yüksekliği ve galaktomannan pozitifliği saptanması, mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen bilhassa bakteriyemi ile seyreden hasta grubunda yer alması ve ampirik tedavinin değiştirilmesine ihtiyaç duyulması mortaliteyi arttıran risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.



5. TARTIŞMA

Günümüzde ciddi sitotoksik etki gösteren yeni kemoterapi protokollerinin ve girişimsel işlemlerin artması hastaların iyileşmesinde ve hayat kalitesinde önemli düzeyde katkı sağlanmasına karşın uzun süreli immunsupresyon yüksek oranda morbidite ve mortalite sebebidir. Sağkalım oranlarında artış beraberinde hasta sayısının da artmasına neden olmakta ve bu hasta grubunun büyüklüğü febril nötropenin hala önemli konular arasında yer almasına neden olmaktadır [39]. İnflamatuvar yanıtın oluşamaması sebebiyle ateş bu hasta grubunda altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Febril nötropenik hastaların yönetimi için risk sınıflaması başlangıç noktasıdır. Çünkü hastaların tedavi türü ve süresi risk faktörlerine göre oluşturulmaktadır. Son 40 yıl içerisinde FEN hastalarının tanı, tedavi ve profilaksisine yönelik algoritmik yaklaşımlar sürekli değiştirilmiştir, değişmeyen tek şey bu hastalara ampirik tedavinin hızla başlanmasıdır. Çoğunlukla bakterilerin neden olduğu bu enfeksiyonlar, nötropenik hastalarda ölümlerin %11 ila 38'ine neden olmaktadır. Bu yüksek mortalite oranları nedeniyle mortaliteye etki eden risk faktörleri konusunda klinisyenler son derece bilinçli olmalıdır [37, 117, 118].

Yapılan çalışmalarda febril nötropeni hastalarında mortalite oranları %3-16 olarak bildirilmiştir [117, 119]. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %22,4 olarak bulundu. Hastanemiz bulunduğu bölgedeki en büyük hastanelerden biri olması, hastalara daha ağır kemoterapi programlarının uygulanması, hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olması ve eşlik eden komorbid hastalıklarının olması, hastaneye başvuru sırasında MASCC skoru düşük hesaplanan hasta sayısının fazla olması yüksek mortaliteyi açıklar niteliktedir.

Febril nötropenik ataklardaki mortalite oranı bazı durumlarda belirgin olarak artmaktadır. Parodi ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada mortalite ilişkili risk faktörü olarak, hastanın altta yatan hastalığı ve komorbiditeleri, profilaksi kullanımı, daha önce FEN atağı geçirme öyküsü, SVK kullanımı, G-CSF uygulanması, klinik veya mikrobiyolojik enfeksiyon tanısı, ampirik tedavi rejimlerinin uygunluğu olarak bildirilmiştir [119]. Kuderer ve arkadaşları tarafından

yapılan bir çalışmada ise mortalite ile ilişkili en önemli bağımsız risk faktörleri olarak invaziv mantar enfeksiyonları, sepsis, komorbid hastalıklardan özellikle ABY bildirilmiştir [13]. Tumbarello ve arkadaşları çalışmalarında akut böbrek yetmezliği gelişmesi (p: 0,002) ve ileri yaş (p: 0,007) bulgularının mortalite üzerine kötü prognostik faktörler olarak saptamıştır [120]. Çalışmamızda mortal seyreden ataklarda yaş ortalaması 60, mortal seyretmeyen ataklardaki yaş ortalaması 54 olarak hesaplandı. İleri yaşın mortalite için anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Çalışmamızda ortalama yaş 54,5 iken, Sarı ve Saçar'ın arkadaşları ile yaptığı çalışmalarda sırasıyla 38,6 ve 48,3 idi [121, 122]. Tumbarello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ABY tablosu olan hastalarda 8,6 kat daha fazla mortalite meydana geldiğini göstermişlerdir [120]. Bizim çalışmamızda da akut böbrek yetmezliği saptanan olgularda mortalite 7,2 kat daha yüksek bulundu. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak komorbid hastalıkların eşlik etmesi halinde mortaliteyi etkilemediği görülmüştür (p=0,371). Çalık ve arkadaşlarının 2018 yılında bildirdikleri çalışmada da komorbiditenin mortalite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Hasta profilinin komorbiditesi fazla olan hastalar lehine değişmesi, mortal seyreden ve tedavi başarısı sağlanan gruplarda homojen ve yüksek sayıda dağılması sebebiyle istatistiksel farklılık çıkmadığı düşünülmektedir.

Febril nötropenik ataklarda MASCC skoru nötropeni derinliği ve süresinden bağımsız olarak hastaların risk grubunu belirlemek için önerilmiş olan bir skorlama sistemidir. Uys ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %95 sensitivite ve spesifite ile düşük riskli hastaların %98,3'ü ve yüksek riskli hastaların %86,4'ü bu skorlama sistemi ile doğru şekilde tanımlanmıştır [123]. Çalışmamızda da MASCC skoru 15 ve altında hesaplanan hastalarda mortalite 17 kat daha fazla görülmesi bunu destekler niteliktedir.

Febril nötropenik hastalarda MASCC skoru gibi prognozu belirleyen faktörlerden biri de nötropeni süresidir. Genel anlamda nötropeni süresinin 10 günden uzun olması yüksek risk oluşturan bir durum olarak kabul edilmektedir [8]. Yapılan bir çok çalışmanın sonucunda febril nötropenik ataklı olgularda saptanan ortalama nötropeni süresinin 6-15 gün arasında değiştiği bildirilmiştir [124, 125]. Bu sonuçlarla karşılaştırıldığında febril nötropenik olgularımıza ait 22,4 günlük ortalama nötropeni süresi daha uzun bulunmuştur. Çalışmamız süresince izlenen 255 febril

nötropenik ataktan 177 (%69,4)'sinde nötropeni süresinin 10 günden uzun olduğu görülmüştür. Mortalite gelişen hastalarda (26 gün) ortalama nötropenik geçen gün sayısı diğer hastalardan (21 gün) daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,125$). Tumbarello ve arkadaşları uzamış nötropenin mortaliteyi yüksek oranda arttırdığını göstermesine karşın, Darmon ve arkadaşları yaptığı çalışmada uzamış nötropenin mortalite üzerine etkisi olmadığını bildirmişler [120, 126]. Bu farklılığın hastanın klinik durumu, uygulanan tedavi protokollerindeki farklılık ve altta yatan diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ortalama nötropeni süresi hematolojik maligniteli hasta grubunda ortalama yatış süresini doğrudan etkileyen özelliklerden biridir. Yapılan çalışmalarda ortalama hastanede yatış süresi 2-60 gün arasında bulunmuştur [125, 127]. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak FEN atağı geçiren hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $22,8 \pm 13,5$ (3-82) gün olarak hesaplandı.

Çalışmamızda FEN ataklarındaki ateşin düşme süresi ortalama $8,0 \pm 8,4$ gün olarak saptanmıştır. Mert ve Saçar'ın arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda bu süre sırasıyla 12 gün ve 11 gün olarak bulunmuştur [122, 125].

Kemoterapi alan hastalarda G-CSF tedavisinin enfeksiyona bağlı mortalitede, hastanede kalış süresinde ve nötrofil sayılarının normale dönme süresinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Kemoterapi döngülerinin güvenli ve etkili bir şekilde sürdürülmesini sağlamak için kanserli hastalarda febril nötropeni gelişimi için profilaktik G-CSF kullanımı önemlidir. Sonuçta maligniteli hastalarda enfeksiyon riskini konağın immun sistemi ile patojen mikroorganizmalara maruz kalma yoğunluğu arasındaki denge belirlemektedir [128]. Güncel IDSA rehberinde G-CSF kullanımı rutinde önerilmemekle birlikte, endikasyonları da belirtilmiştir. Çalışmamızda FEN ataklarında tedavi başarısına etki edebilecek çok sayıda faktör irdelenmiştir. Bunlardan birisi de G-CSF kullanımıdır. Çalışmamızda ölümle sonuçlanan atakların %68,4'ünde G-CSF kullanıldığı, ancak G-CSF kullanımının mortalite üzerine etki etmediği görülmüştür ($p=0.534$).

Uda ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmada kanser kemoterapi protokollerinde uzun süreli steroid kullanımının FEN tanısı konulmasını ve antimikrobiyal tedaviyi geciktirerek mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir, aynı şekilde Mert ve arkadaşları da steroid kullanımının mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir [125, 129]. Çalışmamızda bu verileri destekler şekilde steroid kullanımının mortaliteyi 2,4 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Febril nötropenik hastalarda yatış süresini uzatan nedenlerden birisi bu hasta grubundaki tanısal yetersizliklerdir. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığının erken dönemde belirlenmesi ve prognozun tayin edilmesinde yardımcı olacak parametrelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla literatürde pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonucu olarak akut faz reaktanları ve sitokinler gibi enfeksiyonların indüklediği parametrelerin enfeksiyon varlığını yansıttığı düşünülmektedir. Bu parametrelerin analizi enfeksiyonun erken tanısını destekleyebilir. Ülkemizden Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok sayıda ataktan oluşan seride FEN hastalarında yüksek CRP değerlerinin mortaliteyi ön görmede etkili olduğunu göstermişlerdir [130]. Bizim çalışmamızda da mortal seyreden grupta CRP değerlerinin anlamlı olarak yüksek çıktığı gösterilmiştir.

FEN hastalarında mortaliteye etki eden bir diğer faktör hastanın primer tanısıdır. Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML ve kök hücre nakil alıcısı hastalardır [131, 132]. Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. AML hastalarında, diğer kanser hastalarına göre hem indüksiyon tedavilerini daha çok almaları hem de kök hücre nakillerinin sık yapılmasına bağlı olarak yüksek riskli febril nötropenik ataklar bu hasta grubunda daha sık görülmektedir. Parodi ve arkadaşlarının Arjantinden yaptıkları çalışmada akut lösemi oranlarını %47,1, lenfoma %42,6 ve diğer malignitelerin oranlarını %10,3 olarak bildirmişlerdir [119]. Bizim çalışmamızda 255 atağın %58,4'ü akut lösemi, %27,3'ü lenfoma, ve %14,3'ü diğer maligniteler olarak bulunmuştur. Altta yatan hastalıklar açısından bizim çalışma grubumuzda da diğer çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmaya nötropeni nedeniyle dahil edilen hematolojik maligniteli hastalarda en sık primer tanı AML (%40,8) idi. Bunu NHL (%25,5) ve ALL (%9,8) tanıları izliyordu. Parodi ve arkadaşları da benzer şekilde NHL %36,8, AML %32,3 ve ALL %14,8 olarak bulmuşlar [119]. Ülkemizde Mert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AML %46,5, ALL %23,3 ve NHL %21,8 olarak bildirilmiştir [125]. Çoğu merkezde AML en sık saptanan primer tanıdır. Akut lösemiler, ciddi bir klinik seyir ile karakterize edilen bir gruptur ve kür şansı ancak yoğun sitotoksik kemoterapiler ya da kök hücre nakli ile sağlanabilmektedir. Bu tedaviler beraberinde immünsüpresyon ve savunma mekanizmalarının bozulmasına neden olmaktadır. Tedavilerin dışında hastalığın kendisi kemik iliğini istila ederek myelositer seriyi baskılamaktadır tüm bu faktörler sebebiyle AML hastalarında FEN atakları ve mortalite daha yüksek oranda görülmektedir [124, 132]. McClellan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavideki gelişmelere rağmen AML hastalarında erken ölümlerin hala %30'un üzerinde seyrettiğini göstermişlerdir [133]. Çalışmamızda da akut lösemi olgularında mortalite (%27,9) oranı, lenfomalardan (%16,5) daha yüksek olarak hesaplanmıştır.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon tanıları MDE, KDE ve NBA olarak 3 grupta kategorize edilir. Yapılan bir çok çalışmada mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyonlar %14-47, klinik olarak dökümante enfeksiyonlar %7-27 ve NBA'lar %34-57 oranlarında bildirilmiştir [132, 134]. Bizim çalışmamızda ise mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyonlar %40,8, klinik olarak dökümante enfeksiyonlar %46,3 ve NBA ise %12,9 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımızda MDE oranları literatürle benzerlik göstermekteyken, KDE oranlarımız literatürdeki oranlardan daha yüksek, NBA oranlarımız daha düşük bulunmuştur. Kliniğimizde hastalar yakın izleme alınmış, hastaların fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri günlük olarak değerlendirilmiştir. Hematoloji ve enfeksiyon hastalıkları klinikleri hafta içi her gün düzenli olarak hasta başında vizit yapmış, endikasyonu olduğunda invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleri hızlı bir şekilde uygulanmış; bunların sonucunda da KDE oranlarımızda yüksek bulunurken, NBA oranlarımız da düşük bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları bu hasta grubunun yakın izlemi ve tanı yöntemlerinin doğru zamanlarda uygulanması ile enfeksiyon odaklarının yüksek oranda tanımlanabileceğinin önemini vurgulamaktadır. Buna rağmen çoğu hastada derin

nötropeni nedeniyle girişim yapılamaması hala mikrobiyolojik dökümantasyonda yol katedilememesinde en önemli sorunu teşkil etmektedir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada MDE kategorisinde değerlendirilen hastalarda mortalite daha yüksek oranda gösterilmiş [135]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en az mortalite (%1,8) NBA olgularında görüldü, mortal seyreden atakların %66,7'si MDE, %31,6'si KDE olarak kategorize edildi.

Febril nötropeni ataklarının erken dönem enfeksiyonlarında patojen mikroorganizmaların büyük bir kısmını bakteriler oluşturur. Bilindiği gibi bu hasta grubunda mortalite çoğu zaman bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir [136]. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, enfeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80 oranlarında olması enfeksiyonların önemini göstermektedir [131]. FEN sürecinin iyi yönetilmesinde her merkezin kendi ampirik antibiyotik politikalarını belirlemesi önemlidir. Bu politikalar, her merkezin izole ettiği kendi patojen mikroorganizmalarını ve antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemesi ile en doğru şekilde oluşturulacaktır. Bu yaklaşım geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz yere kullanılmasını önleyecek ve dirençli organizmaların seçilimini azaltacaktır [47, 137].

Bakteriyemi febril nötropeni hastalarında mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların en yaygın sebeplerinden biridir. Yurt dışından ve ülkemizden yapılan birçok çalışmada FEN ataklarında bakteriyemi oranları %9-56 arasında bildirilmektedir [117, 119]. Bizim çalışmamızda bakteriyemi oranı literatürle uyumlu olarak %30,1 bulunmuştur. Çalışmalar arasında bakteriyemi oranlarındaki bu farklılığın sebebi merkezler arasında değişiklik gösteren farklı ampirik tedavi rejimleri ve mikroorganizmaların direnç profili olabilir.

Nötropeni derinliği ve süresi de febril nötropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna bağlı mortaliteyi etkilemektedir. Nötrofil düzeyinin 0-100/mm³ arasında olduğu ve bu sürenin 10 günden uzun sürdüğü derin nötropeni durumunda ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi sıklığı çok yükselmektedir [29]. Çalık ve arkadaşları çalışmalarında hastalar nötrofil sayılarına göre gruplandırmış derin nötropeni olan grupta bakteriyemi oranını anlamlı olarak yüksek saptamış [124], ancak Mukoyama ve arkadaşları çalışmalarında fark saptamamıştır [138]. Bizim çalışmamızda da derin

nötropeni sebebiyle görülen bakteriyemi oranı daha yüksek bulunmasına rağmen derin nötropeni nedeniyle oluşan bakteriyemilerde mortalite de artış saptanmamıştır. Düşük mortalite oranları, uzun ve derin nötropenili hasta grubunda etkin ve geniş spektrumlu antibiyoterapinin çok hızlı başlanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Hematolojik maligniteler genelde, ciddi klinik seyir gösterirler ve kür imkanı sunan tek tedavi, KHN ile kombine edilen yoğun kemoterapidir. KHN sonrasında uzun süreli profilaksiler ve immünsupresyon nedeniyle hastalarda bakteriyemi gelişme riski artar [139]. Blennow ve arkadaşları KHN sonrası inceledikleri hastalarda bakteriyemi oranını %21 bulmuşlardır [140]. Bizim çalışmamızda da KHN yapılan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu yüksek oranda saptanmıştır.

Kan dolaşımı enfeksiyonu mortaliteyi arttıran önemli bir sebeptir [107]. Çalık ve arkadaşları bakteriyemi ile seyreden hastalarda mortaliteyi %14 bulmuşlar ve bakteriyeminin mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir [124]. Bizim çalışmamızda da bakteriyemi gelişen hastalarda mortalite bakteriyemik seyretmeyen gruba göre 3,9 kat daha yüksek bulunmuştur.

Altta yatan malignite türü bakteriyemi gelişimi için önemli risk faktörlerindendir. Norgaard ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyemi riskinin akut lösemi tanısı alan hastalarda en yüksek olduğu, bunu multiple myelomlu hastaların izlediği belirtilmiştir [136]. Toussaint ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise akut lösemili hastalarda bakteriyeminin en sık izlenen enfeksiyon olduğu (%35) belirtilmektedir [141]. Bizim çalışmamızda akut lösemi hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonu en yüksek oranda bulunmuştur bunu MM'lu hastalar izlemiştir. Bunun nedeninin de bu grupta daha derin hücrel immünyetmezliğe neden olan fludarabin gibi ajanların kullanılmaya başlanmış olması, bu gruptaki hastalara yüksek oranda KHN yapılması ve kemoterapi rejimlerinde ciddi mukozit yapıcı etkisi olan alkilleyici ajanların kullanılması olabileceği düşünülmektedir.

SVK varlığı bakteriyemi ve fungemi gelişmesi için bir diğer risk faktörüdür [40]. SVK' lara febril nötropenik hasta grubunun izlem ve tedavisinde gereksinim duyulmaktadır. Bu kateterler antimikrobiyal tedavi, kemoterapi uygulanması, parenteral beslenme amacıyla kullanılmaktadır. Ancak kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, bu hastalarda gerek altta yatan hastalığın tedavisini etkileyerek, gerekse

hastanede yatış süresini uzatarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır [142]. Velasco ve arkadaşlarının çalışmasında 110 kan dolaşımı enfeksiyonu atağının %70'inde SVK bulunduğu belirtilmiştir[143]. Bizim çalışmamızda da kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların %57,1'inde SVK bulunmaktaydı ve SVK varlığının bakteriyemi gelişimini 2,3 kat arttırdığı görülmüştür. Metzger ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada mukoza hasarına bağlı gelişen abdomen kaynaklı bakteriyemiler ile kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonların birbirinden ayrılmasının mümkün olmadığını, daha önceden gastrointestinal sistemde kolonize olan bakterinin neden olduğu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen bir çok enfeksiyonun mukozal bariyer hasarı ile ilişkili olduğuna dikkat çekmektedirler [144].

Sitotoksik kemoterapinin kullanılmaya başlandığı 1970'lerde *P. aeruginosa* başta olmak üzere Gram negatif bakteriler ön planda yer alırken, 1990'larda Gram pozitif mikroorganizmalar ön plana çıkmıştır. Ancak 2000'li yıllarda nötropenik hastaların kan kültürlerinde dirençli Gram negatif bakteriler daha baskın tespit edilmeye başlanmıştır [37]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Gram negatif bakteriyemi oranlarının arttığını gösterecek şekilde Gram pozitif bakteriler %44-67 oranında saptanırken, Gram negatif bakteriler %55-85 oranında bildirilmiştir [117, 124, 145]. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında gözlenen Gram pozitif bakteri hakimiyetinin Gram negatif bakteriler lehine değiştiği vurgulanırken, hala Gram pozitif bakteriyemilerin daha ağırlıklı olarak izlendiği merkezler de mevcuttur. Merkezler arasında izole edilen mikroorganizmaların farklı olmasının yanında aynı merkezde yıllar içerisinde de izole edilen mikroorganizmaların sıklık ve dağılımında değişiklikler görülebilmektedir. İsrail'den yapılan bir çalışmada da erişkin hasta grubunda Gram-negatif bakterilerin oranı %55' ten %65' e yükseldiği gösterilmiştir [146]. Bizim çalışmamızda %62,3 Gram negatif, %29,9 Gram pozitif üreme saptanmıştır. Yapılan son çalışmalarda febril nötropenik ataklarda gelişen Gram negatif bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyon oranlarında artışın yanı sıra Gram negatif bakterilere bağlı polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında oranlarında da artış gözlenmiştir [3]. Benzer şekilde değişik ülkelerden bildirilen çalışmalarda Gram pozitif, Gram negatif ve polimikrobiyal bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında oranları sırasıyla %32-57, %34-70 ve %5-14 olarak bildirilmiştir

[120, 146]. Çalışmalarda görüldüğü gibi etkenlerin dağılımı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta ünitelere göre değişiklik göstermekle birlikte Gram negatif bakterilerin sıklığında bir artış söz konusudur. Bu artış, FEN hastalarının tedavisinde özellikle bakteriyel enfeksiyonların kontrolü açısından, büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen son verilerde hem Gram negatif bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu hem de Gram negatif bakterilerin etken olduğu polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında sıklığında artış dikkate alındığında daha da önem kazanmaktadır. Bu artışın kinolon profilaksisi kullanımında azalma veya kinolonlara karşı direnç gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Verlinden ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kinolon direncinin önüne geçmek için kinolon profilaksisini azaltmışlar, sonucunda kinolon direncinin hızla azaldığını, bakteriyemi oranlarında ve mortalitede artış olmadığını göstermişlerdir [147]. Mikulska ve arkadaşları kinolon profilaksisinin seçilmiş hastalara verilmesinin febril nötropeni ataklarının sıklığının azaltacağı ve daha az kullanımıyla beraber direnç oranları düşürüleceği için bunun en doğru strateji olduğunu göstermişlerdir [148]. Başka bir çalışmada Gram negatif bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonların oranındaki artış kaygı verici olduğu ve bu artışın daha çok direnç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [147]. Bu görüşü destekler nitelikte çalışmamızda profilaksi amacıyla kinolon verilen hastalarda Gram-negatif bakteriyemi oranını daha yüksek bulduk. Profilaksi alan grupta kan kültüründen izole edilen patojenlerin dağılımı %70,8 (34 atak) Gram-negatif, %22,9 (11 atak) Gram-pozitifler ve %6,3 (3 atak) polimikrobiyaldi.

Literatürde etyolojiye göre mortalitenin farklı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Freifeld ve arkadaşları 2011 yılında Gram negatif etkenlere bağlı oluşan bakteriyemilerin daha yüksek mortalite oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [37]. Norgaard ve arkadaşlarının çalışmasında ise Gram pozitif ve negatif kan dolaşımı enfeksiyonlarının mortalitesi benzer bulunmuştur, ancak bu çalışmada en sık izole edilen Gram pozitif kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken, virulansı yüksek bir mikroorganizma olan *S. aureus*'tur. Aynı çalışmada en yüksek mortalite oranları polimikrobiyal bakteriyemilerde ve fungemilerde saptanmıştır [136]. Tumbarello ve arkadaşlarının çalışmalarında mortalite oranını enfeksiyon gelişen tüm hastalarda %20,2, Gram pozitif kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında %14,6, Gram negatif etkenlerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında %23

ve polimikrobiyal kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında %37,5 olarak bildirmişlerdir [120]. Norgaard ve arkadaşlarının inceledikleri çalışmada genel mortalite oranını %32, polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında %44, fungemi sonrası ise %60 olarak bildirilmektedirler [136]. Bizim çalışmamız mortalite oranları polimikrobiyal üremelerde %80, Gram negatif üremelerde %45,8, Gram pozitiflerde %21,7 olarak hesaplanmıştır. Tek atakta görülen mantar üremesi mortal seyretmemiştir. Gram negatif bakteriyemilerde mortalite Gram pozitif bakteriyemilerle kıyaslandığında 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Polimikrobiyal üreme görülen atak sayısı (%6,4) az olmasına rağmen mortalite (%80) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P=0,049). Polimikrobiyal bakteriyemilerdeki yüksek mortalite etkenlerin dirençli gram negatif bakteri ağırlıkta olmasıyla açıklanmıştır.

Çalışmamızda bakteriyemi ile seyreden hastaların (%30,1) 77 kan kültürü üremesinden izole edilen 83 mikroorganizma incelenmiş. 83 mikroorganizmanın dağılımlarına bakıldığında; Gram negatif mikroorganizmalar %63,9 (53atak), Gram pozitif mikroorganizmalar %33,7 (28atak), funguslar 2,4 (2 atak) oranında tespit edildi. Üreyen patojenlerin sıklığına bakıldığında Gram negatif etkenler arasında *E.coli* (%30,1), Gram pozitif etkenler içinde ise MRKNS ve enterokoklar en sık saptanan etkenler oldu. Çalışmamız sonuçlarıyla benzer şekilde Lima ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada Gram negatif oranı %61,5 ve Gram pozitif oranı %38,5 olarak tespit edilmiştir. Gram negatif bakterilerden en sık *E.coli* (%28,2) gözlenmiştir [149]. 2012 yılında 567 febril nötropeni epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada Gram negatif bakteriler %64 oranında izlenmiş olup, yine en sık *E.coli* (%28,8) saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden ise en sık *S. aureus* (%13,5) saptanmıştır [150]. Benzer şekilde Roongpoovapatr ve arkadaşlarının 125 hastada meydana gelen 172 febril nötropeni epizodunu değerlendirdiği bir diğer çalışmada Gram negatif bakteriler (%63,9) en sık izole edilen patojenler olarak bildirilmiş, Gram negatif bakteriler arasında en sık *E. coli* (46,8%) üremesi olmuştur [151].

Febril nötropenik hastalarda Gram-negatif etkenlerin neden olduğu bakteriyemilerde en sık *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa* karşımıza çıkmaktadır [8]. Çalışmamızda kan kültürlerinde izole edilen bakterilere bakıldığında Gram negatif mikroorganizmaların dağılımı 25 tanesi (%47,2) *E. coli*, 12'si (%22,6)

Klebsiella spp., 6'sı (%11,3) *Acinetobacter* spp., 4'ü (%7,5) *Pseudomonas* spp., 4'ü (%7,5) *Enterobacter* spp. olup, birer tane *B. cepacia*, ve *S. marcescens* olarak tiplendirilmiştir. Hematolojik malignite tanısı almış FEN hastalarının mortalitesinden büyük oranda Gram negatif bakteriler bilhassa *P. aeruginosa* sorumludur [152]. Çalışmamızda 4 atakta kan kültüründe *P. aeruginosa* üremesi saptanmış olup üçü (%75) mortal seyretmiştir.

Daha az oranda görülen Gram pozitif mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında ise 12 tanesi (%42,8) KNS, 12'si (%42,8) *Enterococcus* spp. ve 4'ü (%14,4) *S. aureus* olduğu görüldü. KNS febril nötropenik hastalarda %5-60 arasındaki oranlarda görülen önemli bir kan kültür enfeksiyonu nedenidir. Kanser hastalarında Gram pozitif bakteriyemilerin en önemli nedeni yapılan invaziv işlemler ve mukozal savunma bariyerlerini bozan lezyonlardır. İntravasküler kateterleri olan hastalarda ise KNS ve *S. aureus* gibi Gram pozitif mikroorganizmaların ön planda olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [153, 154]. İntravasküler kateterlerin yaygın kullanımı çalışmamızda KNS oranlarının yüksek olmasını açıklar niteliktedir. KNS normalde insan cilt ve mukozasında kolonize olan bir bakteridir. Genel olarak düşük dereceli bir virülansa sahiptir. Bununla birlikte, biyofilm oluşturma özelliğine sahiptirler ve sıklıkla direnç genleri taşırlar. Çalışmamızda Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilerde SVK kullanım oranı %87 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda *Enterococcus* spp. tüm mikroorganizmalar içinde %14,4 oranında belirlenmiştir. Puerta ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı 850 FEN atağının değerlendirildiği çalışmada kan kültüründe *Enterococcus* spp. saptanma oranını % 9,5 olarak bulmuşlardır [155].

Yurtsever ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Gram pozitif mikroorganizmalarda glikopeptidlere direnç rastlanmamış olup metisilin direnci KNS türlerinde %40, *S. aureus* türlerinde %17 olarak bildirilmiştir [156]. Bazı çalışmalarda Gram pozitif mikroorganizmaların hiçbirinde vankomisin direnci bildirilmemesine rağmen, KNS ve *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci sırasıyla >%80 ve >%30 olarak bildirilmiştir [157, 158]. Yapılan bazı çalışmalarda linezolid ve daptomisin kanser hastalarında Gram pozitiflere karşı iyi invitro aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir [159]. Çalışmamızda kan kültürlerinde izole edilen Gram pozitif bakterilerden KNS'lerde metisilin direnci %91,6, *S. aerus* grubunda

%25 olarak belirlendi. Direnç oranları hastaların daha önce antibiyotiğe maruz kalıp kalmamalarına ve hastanede yatış sürelerine bağlı olarak değişmektedir. KNS türleri glikopeptid direnci açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda herhangi bir dirence rastlanmamışken, bazı çalışmalarda artan teikoplanin direnci bildirilmiş olup vankomisin direnci hala düşük olarak gözlenmiştir [160]. Glikopeptidlerin hastanemizde Gram pozitif bir bakteriden klinik olarak şüphelenildiğinde veya ön laboratuvar sonucuna göre ampirik tedavide güvenle verilebileceğini düşünmekteyiz. Bizim verilerimizde *Enterococcus* spp.' lerde tüm izolatlar linezolidde duyarlı iken, %50'si ampisiline dirençli tespit edildi, sadece bir suşta (%8,3) vankomisin ve teikoplanin direnci görüldü. Siprofloksasin ise sadece 2 izolatta (%16,6) duyarlı bulundu. Hastanemizde profilaktik tedavide siprofloksasin başlanması bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

Yurtsever ve arkadaşlarının çalışmalarında karbapeneme dirençli suşların artmaya başladığını (%11) ve bu suşların hastane kaynaklı çoklu dirençli Gram negatif mikroorganizmalar olduğunu göstermişlerdir [156]. Tumbarello ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *E. coli* suşlarının karbapenem duyarlılığını %95 olarak bildirmişlerdir [161]. Vahedian ve arkadaşları çalışmalarında *Klebsiella* spp. suşlarında karbapenem ve 3. Kuşak sefalosporinlere karşı direnç saptamazken, *E. coli* suşlarında karbapenemlere %65, seftazidime karşı %87,8 direnç saptamışlardır [162]. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Pseudomonas* spp. suşlarında karbapenem ve piperasilin tazobaktam direnci %50 bulunmuş, aminoglikozit ve sefaosporinlere duyarlı hiçbir suş tespit edilmemiştir. Başka bir çalışmada *Pseudomonas* spp. suşlarında kinolon duyarlılığı %82, *Acinetobacter* spp. için kinolon direnci %65, karbapenem direnci %56 olarak bulunmuştur [163]. Çalışmamızda Gram negatif bakteriler içinde *E. coli* izolatlarının yarısından fazlası 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuştur. Kinolon grubunda bu oran %84, piperasilin tazobaktamda %36 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda *Serratia marcescens* ve *Burkholderia cepacia*, birer atakta tespit edildiği için antibiyotik duyarlılık profili ile ilgili yorum yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür. Merkezimizde Gram negatif bakterilerdeki duyarlılık profilinde özellikle 3. kuşak sefalosporinlere, kinolon grubu antibiyotiklere ve ampirik tedavide yoğun olarak kullanılan piperasilin-tazobaktama yüksek direnç görülmektedir. Bu dirence sık

hastaneye yatış ve yatış sürelerinin uzun olması, profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotikler, geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımı gibi durumlar neden olmaktadır. Karbapenem direncinin düşük saptanması nedeniyle, bu antibiyotikler merkezimiz için ampirik tedavide daha uygun seçeneklerdir. Sonuç olarak farklı merkezler arasında ve aynı merkezde yıllar içerisinde etkenlerin dağılımı ve duyarlılık paternleri değişiklik gösterdiğinden düzenli izlem önemlidir. Etken mikroorganizmaların direnç profilleri yakından izlenerek bu yüksek risk grubundaki hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilip antimikrobiyal tedavi optimize edilebilecektir.

Ateşli nütropenili hastaların tedavisi, özellikle nütropeni uzadığında büyük bir zorluktur. Bu hastalarda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ateş nedenlerini ayırt etmek zordur. Enfeksiyonlar hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu nedenle morbidite ve mortaliteyi önlemek için hastaların düşük ya da yüksek riskli şeklinde değerlendirilmesi yapıp en erken sürede risk gruplarına özgü tedavi yaklaşımlarının uygulanması standart yaklaşımdır [132]. Yüksek riskli hastalarda başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak monoterapi, kombine tedavi ve glikopeptidli rejimler olmak üzere üç alternatif rejim uygulanmaktadır [7, 8]. FEN tanısı ile takipli hasta grubunda ölümcül enfeksiyonların çoğunu bakteriyel enfeksiyonlar oluşturmaktadır. FEN tanısı alan hastaların başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu, anti-pseudomonal, hızlı bakterisidal ve sinerjistik etkili olmalıdır. Son zamanlarda antipseudomonal etkili bir beta laktam ya da beta-laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklerin monoterapi amacıyla kullanımı yaygındır. Yapılan bir çok çalışmada kombinasyon tedavisinin sinerjistik etki ile bakteri eliminasyonunu hızlandırması dışında monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir [164, 165]. Paul ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise beta laktam antibiyotiklerle monoterapinin kombinasyon tedavilerinden daha fazla sağkalımı arttırdığı ve yan etkilerin daha az olduğunu gösterdiler [166]. Monoterapilerin kendi içinde kıyaslandığı 10872 hastadan oluşan büyük bir meta-analizde karbapenemlerin diğer rejimlere daha üstün olduğu gösterilmiştir. Özellikle de piperasilin tazobaktam ve sefalosporin grubuna göre daha az modifikasyon ihtiyacı olduğuna dikkat çekmişlerdir [167]. Mujeeb ve arkadaşlarının piperasilin tazobaktam ve sefaperazon sulbaktam tedavisinin etkinliğini araştırdığı çalışmada

piperasilin tazobaktam ile ateş yanıtının daha hızlı alınması dışında sağkalım ve modifikasyon ihtiyacı açısından fark bulamamışlardır [168]. Ponraj ve arkadaşlarının çalışması da sefepim+amikasin kombinasyon tedavisinin daha yüksek renal yan etki dışında sefaperazon sülbaktam tedavisine üstünlüğünü gösterememişlerdir [164]. Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavi olarak %66,4 monoterapi %33,6 kombine tedavi verilmiş, monoterapi alan grubun %29'unda tedavi başarısızlığı nedeniyle modifikasyon ihtiyacı olduğunu, kombine tedavi alan grupta bu oranın %20 olduğunu bildirmişlerdir [169]. Başka bir meta-analiz sonuçları kombinasyon verilen hastarda tedavi başarısızlığının daha az olduğunu, öte yandan kombinasyon tedavisinin içerdiği aminoglikozid komponenti nedeniyle önemli boyutta nefrotoksisiteye yol açabileceği gösterilmiştir [170]. Çalışmamızda FEN hastalarına monoterapi (%54,5) veya kombine (%45,5) tedaviler uygulandı. Monoterapi alan hasta grubunda %55,4, kombine tedavi başlanan hasta grubunda %33,6 tedavi değişim ihtiyacı olmuştur (p=0,001). Monoterapi ile kıyaslandığında kombinasyon tedavilerinde değişim ihtiyacının daha az olduğu görüşü bu çalışmada desteklenmiştir. Daha az değişim ihtiyacı sinerjistik etki göstererek mikroorganizmalar üzerinde daha etkin olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık tercih edilen ampirik antibiyotik tedavileri piperasilin tazobaktam monoterapisi (%31,4) olmuştur. Bunu karbapenem monoterapisi (%17,2) ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü + glikopeptid kombinasyonu (%16) izlemiştir. Kullanılan antibiyotikler karşılaştırıldığında sefepim monoterapide bizim çalışmamızda kullanılmamış, kombine tedavilerde amikasin tercih edilmemiştir. Bizim aminoglikozit tercih etmeme sebebimiz hastalarımız yaş ortalamasının ileri olması, ABY tanısı olan hasta sayısının fazla olması ve eşlik eden komorbiditelerinin olmasıdır. Ampirik tedavi seçeneklerinde belirleyici olan asıl faktör hastane ya da ortamın bakteriyel florası ve bunların antibiyotik duyarlılık paternidir. Bunu destekleyen bir çalışmada antibiyotik yönetim programlarıyla etkin antibiyoterapi protokolleri oluşturulmuş böylece glikopeptid ve antifungal kullanımı önemli ölçüde azaltarak, dirençli suşların azalmasını başarmışlardır [171].

Ampirik antibiyotikler nötropeninin erken dönemlerinde en güçlü etkiye sahipken, nötropeninin uzamış olduğu dönemlerde etkili olamayabilirler. Ayrıca, nötropenik periyodun uzadığı hastalar ikincil veya süper enfeksiyonlar yönünden de

yüksek risk altındadırlar ve bu noktada prognozu iyileştirmek için tedavi modifikasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. İkincil enfeksiyonların çok az bir kısmı başlangıç antibiyotik tedavisinin yetersizliği sonucu gelişirken, genellikle nütropenik periyodun uzaması sonucunda meydana gelir ve başlanan ampirik tedavide modifikasyona ihtiyaç duyulur. Ampirik tedavilerde enfeksiyon odağı ve potansiyel olarak olası ve/veya dirençli organizmalara etkili olabilecek şekilde modifikasyonlar yapılmalıdır. Şerefhanoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; modifikasyonla yanıt oranı %63.3'e yükselmiştir [172]. Karahocagil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada modifikasyonla yanıt oranı %75 olarak tespit edilmiştir [173]. Bizim modifikasyonla başarı oranımız %63,8 olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları bu hasta grubunda geniş spektrumlu kombine tedavilerin başlangıç tedavi rejimlerinde öncelikle tercih edilmesinin ve gerektiğinde de-eskalasyona gidilmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda başlangıç antibakteriyel tedaviye yanıt alınmadığında tedavi başarısını artırmak amacıyla tedavide antifungal, glikopeptid, karbapenem veya diğer antimikrobiyaller ile modifikasyonlar yapılmıştır. Ancak modifikasyonlarda ilk tercih antifungal tedavi eklenmesi şeklinde olmuştur.

Gram pozitif kan dolaşımı enfeksiyonları kendi içinde değerlendirildiğinde KNS' lerle kıyaslandığında *Enterococcus* spp. ve *S. aureus* etken olduğu enfeksiyonlarda mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p= 0,022). Enterokoklardaki yüksek mortalite oranının glikopeptid dirençli suşlar olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. *S. aureus* metisilin direnci (%50) çok yüksek olmasa da genel olarak virülansının yüksek olmasından dolayı mortalite KNS' lere oranla yüksek saptanmış olduğu kanaatine varıldı.

Gram negatif bakteriyemilerin irdelendiği bir çalışmada *Pseudomonas* spp.'lere bağlı mortalite %39,5 bulunmuş [174]. Başka bir çalışmada acinetobaktere bağlı ölüm oranı %83,7 olarak bulunmuştur [175]. Bizim çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'lerin mortalite oranı %75, *A. baumannii* de %83,3 olarak hesaplandı. *A. baumannii* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki yüksek mortalite oranının ampirik tedavide merkezimizde sıklıkla tercih edilen karbapenem

(%100) ve piperasilin tazobaktam tedavisine karşı direnç oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Kateter ilişkili üremelerin %51,4'ünün Gram pozitif bakterilere bağlı olduğu ve bunların da %60'ında KNS'lerin etken olduğu görülmüştür. KNS'lerin düşük virülansının kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki düşük mortalitenin nedeni olabileceği kanısına varılmıştır.

Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen olgularda tüm etkenleri bir arada değerlendirdiğimizde başlangıç antibiyotik tedavisinin uygun olmadığı hastalarda mortalite daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,467$).

Nitekim Gram pozitif bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları kendi içerisinde değerlendirildiğinde, başlangıç antibiyotik tedavisinin uygun olup olmamasının mortalite üzerine etkisi bulunamadı ($p:0,417$). Bunun sebebi olarak Gram pozitif bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında KNS'ler gibi virülansı oldukça düşük bakterilerin etiyolojide sık rol alması gösterilebilir.

Gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanabilir odağı olan enfeksiyonlar daha sık görülmekte ve mortalite daha yüksek görülmektedir. Mortalitenin yüksek olmasının bir diğer sebebi polimikrobiyal üremelerdeki mortalitenin fazla olması ve polimikrobiyal üremelerde etkenlerin Gram negatif ağırlıkta olmasıdır [3]. Çalışmamızda Gram negatif bakterilerin rol aldığı kan dolaşımı enfeksiyonlarında bakıldığında başlangıç antibiyotik tedavisinin modifikasyona ihtiyacı olduğu durumlarda mortalite daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p:0,773$). Yüksek mortalite Gram negatif bakteriyemilerin virülansının fazla olması sebebiyle, erken ve geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen mortalitenin kaçınılmaz olması ile ilişkilendirilmiştir.

Mikulska ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde artan direnç gösterilmiş ve kaygı verici olarak nitelendirilmiştir [176]. Cosgrove ve arkadaşları çalışmasında dirençli bakterilerden kaynaklı enfeksiyonların mortalite ve morbiditede artışa, hastanede kalış süresinin

uzamasına ve maliyet artışına neden olduğu saptanmıştır [177]. Colin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle bakteriyel etiyolojideki değişim ve direnç artışına vurgu yapılmış ve Gram negatif bakterilerin rol aldığı kan dolaşımı enfeksiyonlarında yanıt oranının ampirik antibiyoterapi ve etken olan bakterinin duyarlılık durumuna bağlı olarak etkilendiği gösterilmiştir [178]. Polimikrobiyal kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında Gram negatif bakterilerin oranı ve Gram negatif bakterilerin direnç artışları göz önüne alındığında ampirik antibiyotik tedavi seçiminin zorluğu ortaya çıkmaktadır. Mortalitenin yüksek olması fungal ve polimikrobiyal etiyoloji için ayrı bir dikkat gerekliliğini, erken tanı ve uygun tedavinin önemini göstermektedir.

FEN ataklarının takibinde ampirik tedavinin uygunluğu 72 saatin sonunda tekrar değerlendirilmelidir. Bu süreçte eğer enfeksiyona neden olan mikroorganizma belirlenirse, tedavi ona göre revize edilebilir. Duyarlı bir suş izole edilirse deeskalasyon yapılmalıdır. Antibiyotik kullanım süresi uzadıkça direnç gelişimi en büyük sorun haline gelmektedir. Ayrıca uzun süre antibiyotik kullanımı doğal florayı baskılayarak fungal etkenler ile süperenfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ampirik tedavi rejimi geniş spektrumlu ise takip süresince ateş yanıtı alınamayan hastalarda fungal enfeksiyonlar akla gelmelidir [37]. Fungal enfeksiyonlar nütropeninin ilk zamanlarına kıyasla ilerlemiş dönemlerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. İnvaziv mantar enfeksiyonu olan hastalarda klinik belirti ve radyolojik bulguların özgün olmaması, enfeksiyon ile kolonizasyonun ayrımındaki zorluklar başlıca sorunlardır. Bununla birlikte, trombositopeni veya bozulmuş pıhtılaşma ile hematolojik maligniteleri olan birçok hasta, invaziv bir operasyonu tolere edemez. Febril nütropeni hastalarında invaziv aspergillozis ve invaziv kandidiyazis tanısı uzamış nütropeni, antifungal profilaksi, steroid kullanımı, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve hücresel immünitede bozulma olması gibi nedenlerle artmasına rağmen tanı koymak nonspesifik klinik prezentasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kültürlerin uzun süre alması, enfekte dokulardan örnekleme yapılamaması, görüntüleme yöntemlerinin erken yapılmaması ya da spesifik olmaması nedeniyle atlanabilmektedir [179]. Mantar kültür pozitiflik oranı, bakteriyel kültür pozitif oranından daha düşüktür ve hiçbir mantar türü kültürde ürememiş olsa bile, invaziv fungal enfeksiyon tanısı yine de dışlanamaz [180]. En iyi

sonucu almak için fungal enfeksiyonlarda tedavi en erken dönemde başlanmalıdır. Ampirik antifungal tedavinin hangi hastalara ve tedavinin hangi aşamasında başlanması konusunda net bir görüş bulunmamakla beraber, beş günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı tanımlanamayan FEN hastalarına ampirik antifungal tedavi başlanabileceği yönündedir [7]. Çalışmamızda antifungal tedavilerin başlangıç tedavisini takiben başlanma zamanı ortalama $7,0 \pm 4,6$ gün idi. Ancak yüksek olasılıklı invaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalara bu süreden daha erken dönemde tedavi başlanırken başlangıç tedavisine yanıt alındıktan sonra yeniden ateşi olan hastalara daha geç dönemlerde ampirik antifungal tedavi başlandı. Antifungal tedavi bu yaklaşımla febril nötropeni ile takip edilen hastaların üçte ikisine başlanmaktadır [181]. Doğrulanmış invazif mikozlu vakaların daha düşük miktarı göz önüne alındığında, antifungal tedavi kullanımı yüksek görünmektedir. Antifungal tedavinin mikolojik doğrulama gerektirmemesi ve hastaların çoğunlukla hematolojik malignitelerle bağlantılı uzun süreli ve şiddetli nötropeni göstermesi gerçeği, bu endikasyonu açıklayabilir. Bu yaklaşım beraberinde hastaların büyük bir kısmının toksik ve pahalı olan bu ajanlara gereksiz yere maruz kalmasına da neden olur [37, 39]. Yapılan çalışmalar otopsielerde invaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hastaların büyük bir kısmının ölmeden önce tespit edilemediğini saptamıştır [23, 182] .

Toussaint ve arkadaşlarının yaptığı 477 episodun irdelendiği bir çalışmada nötropenik olgularda hiç fungemi tespit edilmemiş [141]. Newishy ve arkadaşları 150 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada fungemi oranını %5,3 olarak bildirmişler [183]. Pagano ve arkadaşları hematolojik maligniteli hastalarda fungemi oranını %4,6 olarak hesaplamışlar [184]. Literatürlerde görüldüğü üzere kan kültürlerinden fungusların izole edilme oranları ve türleri farklılık göstermektedir. Çalışmamızdaki fungemi oranları düşük olmakla birlikte benzer oranlar literatürde de bulunmaktadır. Çalışmamızda düşük fungus izolasyon oranları; antifungal tedavi başlanmadan önce yeterli kültür alınmaması, ya da materyalin bakterilerden daha zor izole edilen funguslar için, kültür alım ve ekim tekniğine yeterli özen gösterilmemesine bağlı olabilir. Çalışmamızda 2 atakta *Candida* üremesi olduğu saptanmış olup, fungusların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar içindeki oranı ise %2,4 (2 atak) idi. Bir *Candida* spp. eş zamanlı alınan kateter kültüründe de üremiştir. Son

dönemlerde erken invaziv fungal enfeksiyon tanısı ve antifungal tedaviye ihtiyaç gösteren hastaların belirlenmesi için kültürden bağımsız, hızlı, spesifik yöntemler kullanılması gerektiği düşünülmektedir [185].

Aspergillus enfeksiyonları FEN hastalarında mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenleri arasındadır. İnvaziv aspergillozise bağlı mortalite oranı %30-60 civarındadır [186]. Küf mantarları nötropenik olgularda karşımıza en sık invazif pulmoner aspergilloz kliniğiyle gelmektedir. Solunumla alınan sporlar immüsupresif kişilerde sporlar invaziv hiflere dönüşerek bronş ve damarları invaze ederek, damarlarda obstrüksiyona yol açar, kanama odakları, nekroz ve infarkt oluşturur. Radyolojik olarak erken dönemde göğüs radyogramlarında bir veya birden çok konsolidasyon alanı veya nodüller opasite izlenir. BT kesitlerinde, nodüllerin veya konsolidasyon alanlarının çevresinde kanamaya bağlı buzlu cam görünümü izlenebilir. Bu görünüme halka işareti ("halo sign") denmektedir. Nötropeni düzelirken konsolidasyonlarda kavitasyon gelişir. Nekrotik akciğer dokusu ve hifler sağlam akciğerden ince bir hava halkasıyla ayrılır. Bu görünüme hava hilal işareti ("air crescent sign") denir [71, 187]. İnvaziv aspergillozis klinik bulguları net olmayan ve tanısında sorunlar yaşanan bir enfeksiyondur. *Aspergillus* türünün herhangi bir odaktan ve özellikle solunum sekresyonundan izolasyonu, tek başına tanı koydurucu olmayıp kontaminasyon veya kolonizasyon ayırımını yapmak çok önemlidir. Bununla birlikte hastaların klinik örneklerinden yapılan kültürler ve kan kültürleri negatif sonuç verebilir. Bu nedenle kesin tanıda histopatolojik örneklerde doku invazyonunun gösterilmesi zorunlu hale gelmiştir [188]. Ancak hastalardaki ciddi trombositopeni nedeniyle her zaman biyopsi yapılamamaktadır. Son yıllarda biyopsi yapılamayan hastalarda radyolojik incelemelerle birlikte kan ve vücut sıvılarında galaktomannan ve beta-glukan pozitifliği tanıda önemli bir yer almaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişkendir. Antifungal tedavi alan hastalarda bu testlerin duyarlılığı düştüğü gibi, %5- 20 arasında yalancı pozitiflik de saptanabilmektedir [189]. Çalışmamızda galaktomannan pozitifliği %7,8 (8 atak) bulundu ve 8 ataktan 6 tanesi (%75) mortal seyrettiği görüldü. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişken olmakla birlikte klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiklerinde hastaların tanı ve izleminde önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz. Yine aynı şekilde çalışmamızda invaziv pulmoner aspergillozis

şüpheli hastaların BT bulgularında nodüler lezyonlar ve buzlu cam alanları vardı. Çalışmamızda mortalite görülen 57 hastadan 34'ünde klinik şüphe veya radyolojik görüntülerde fungal enfeksiyon şüphesiyle antifungal tedavi başlandı ve bu hastalarda mortalite oranı %59,6 bulundu. Antifungal tedavi alan hastalarda mortalite oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Pagano ve arkadaşları yaptığı çalışmada fungal enfeksiyonu olan hastaların %39'unda mortalite geliştiği görülmüştür [184]. Akciğer enfeksiyonlarının FEN ataklarında sık görülmesi ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olması nedeni ile tanısının erken ve doğru koyulması çok önemlidir [190]. Göğüs radyografisi akciğer patolojilerini araştırmak için standart ilk yaklaşımdır; ancak nötropenik hastalarda göğüs radyografilerinin duyarlılığının çok düşük olduğu gösterilmiştir. Febril nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ateşin 48 saatten uzun sürdüğü hastalarda akciğer grafisi %10 patolojik bulgu gösterirken YÇBT ile %50 patolojik bulgu saptanmıştır. YÇBT akciğer patolojilerini yüksek derecede doğrulukla tespit edebilir ve aynı zamanda farklı enfeksiyon türlerinin ayırımında da yardımcı olur. Pnömoni saptamada en hassas teknik olarak YÇBT kılavuzluğunda bronkoalveoler lavaj kullanılması önerilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, YÇBT rutin göğüs radyografisinde normal bulguları olan, tekrarlayan febril nötropenik hastaların yarısından çoğunda pnömoni varlığını göstermiştir [191]. 2013 yılında Kang ve arkadaşları tarafından yapılan, 104 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ateş ve/veya dispne ve/veya öksürük yakınması olan hastalara akciğer grafisi çekilmiş ve bunların %68'i normal saptanmış. Normal akciğer grafisi olan 71 hastanın 61'inde YÇBT'de patolojik bulgu görülmüş [191]. Bizim kliniğimizde FEN ataklarında klinik veya mikrobiyolojik olarak pnömoni tanısı alan hastaların %82' sinde tanı HRCT ile kondu. Hastalarımızda klinik olarak en sık pnömoni tanısı saptanması ise bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin daha etkin kullanılmasına bağlanabilir.

Risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasının yanı sıra, serolojik bazı belirteçler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri, antifungal tedavinin uygulanmasından gerçekten yarar görebilecek hasta popülasyonunu daraltacaktır. Bu nedenle son yıllarda fungal enfeksiyonların öncelikli olarak tanımlanması ve tedavinin olası etkene/nedene (preemptif) veya hedefe yönelik olması ampirik tedaviden daha fazla ön plana çıkmıştır [192, 193]. Maertens ve arkadaşlarının bir çalışmasında erişkin

hematoloji hastalarından oluşan 136 episod BT ve galaktomannan ile izlenmiş, yalnızca ateş nedeniyle ampirik antifungal tedavi 136 episodun 41'inde (%30) gerekirken “preemptif” yaklaşım ile hastaların dörtte-birinden daha azında antifungal kullanılmıştır. Çalışma sonuçları yüksek riskli hastalarda preemptif yaklaşımın güvenle uygulanabilecek bir strateji olduğunu göstermiştir [103]. Tanımlamada da üç düzey belirlenmiş (kanıtlanmış, yüksek olasılıklı düşük olasılıklı) ve tedaviye yön vermesi en çok kabul gören uygulama olmuştur [75, 194]. Çalışmamızda bu kriterler doğrultusunda invaziv fungal enfeksiyonlar tanımlanarak, antifungal tedaviler %54 ampirik, %43,2 preemptif ve %2,7 oranında hedefe yönelik olarak başlandı. Gerçek invaziv fungal enfeksiyon insidansının %10-15 arasında olduğunun tahmin edilmesine karşılık, yüksek riskli nötropenik hastaların %40-%50' sine varan bir bölümüne ampirik antifungal tedavi uygulanmaktadır [195]. Diğer bir çalışmada ise FEN hastalarının 2/3' ünde ampirik antifungal başlandığını rapor edilmiştir [181]. Bizim çalışmamızda ise olguların FEN ataklarının %29' unda tedaviye antifungal ilaçların kullanıldığını tespit ettik. Bu oran literatürde bildirilen sonuçlara göre daha göre düşüktür. Kliniğimizde antifungal ilaçların daha az kullanılması hasta popülasyonumuzun heterojen olması ve allojenik kit yapılan hasta grubunun çok az sayıda takip edilmesiyle açıklanmıştır. Ancak gerçek fungal enfeksiyon sıklığının %10-15 olduğu tahmin edildiği göz önüne alınırsa bizim de antifungal tedavi kullanım oranlarımız yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda FEN ataklarında ortalama nötropeni süresi antifungal kullanılan hastalarda antifungal kullanılmayanlara göre daha uzun bulundu ($p=0.037$). Bu durum uzamış FEN ataklarında antifungal ilaç kullanım gereksinimini göstermesi açısından literatür ile uyumludur.

Lipozomal amfoterisin B, geniş spektrumu nedeniyle uzun yıllar invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih olmuştur. Son yıllarda bu özelliklere sahip görünen yeni antifungal ajanlar geliştirilmesine karşın, halen ampirik antifungal tedavide altın standart olma özelliğini korumaktadır [8]. Vorikonazol invaziv aspergillozis tedavisinde altın standart olmakla birlikte tedavi verilen hastalarda yan etki açısından fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile dikkatli bir izlem gerektiği düşünülmektedir. Hastalarımızda kullanılan antifungal sıklık

sırlaması vorikonazol %43,2, lipozomal amfoterisin B %20,2, flukanazol %14,8, anidulafungin %13,5, posakonazol %6,7 ve bir olguda kaspofungin kullanılmıştır.

Sistemik fungal enfeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan enfeksiyona ve klinik duruma göre belirlenirken, ateş dışında enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda ise ampirik antifungal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Nötropenisi devam eden hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal enfeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. Ancak indüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen hastalarda ve nötropeninin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesi önerilir [196-198]. Çalışmamızda tüm antifungaller için kullanma süreleri ortalama $25,7 \pm 19,4$ gün olup, antifungaller arasında kullanma süresi açısından farklılık yoktu. Antifungaller mortalite açısından değerlendirildiğinde en yüksek mortalite vorikonazol (47,1) alan grupta gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.968$).

Antifungal tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ateşin kontrol altına alınması kriter olarak belirlendi. Ateşin kontrol altına alınma zamanı tüm antifungaller için ortalama $14,6 \pm 11,1$ gün idi. Ateşin kontrol altına alınmasında flukanazole yanıt oranı en yüksek iken, en düşük yanıt oranı lipozomal amfoterisin B ile oldu.

Çalışmamızda FEN ataklarında altta yatan hastalıklara göre antifungal kullanımı değerlendirildiğinde; literatürle benzer olarak akut lösemili ataklarda ve diğer malignite tanılı ataklardan daha fazla antifungal kullanımı olduğu belirlendi.

Sonuç olarak FEN hastalarında mortaliteye etki eden risk faktörlerinin saptanması bunun önderliğinde yeni tedavi protokolleri ve yaklaşımlar, hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni nedeniyle meydana gelen enfeksiyonların en iyi şekilde yönetilmesine büyük katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Ateşli nütropenik hastaların tedavisinin hala zor olduğu anlaşılmaktadır. Bu hastaların yönetimi için geliştirilen uluslararası ve bölgesel kılavuzlar, aynı zamanda farklı merkezlerden gelen epidemiyolojik bilgi ihtiyacını da ortaya koymaktadır. Febril nütropenik hastaların izlendiğı merkezlerde ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacak sürveyans verilerinin güncel tutulması çok önemlidir. Bu nedenle febril nütropenik hastalarımızda hastanemizin ampirik antibiyoterapi stratejilerini oluşturabilmesi için sürveyansın sürekli olarak yapılması en uygun yaklaşım olacaktır. Bu sürveyans verilerinin etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarını içermesi zamanla değışen şartlar karşısında optimum ampirik tedavi protokollerinin planlanmasına ışık tutacaktır. Aynı zamanda febril nütropeniye zemin hazırlayan ve mortaliteye yol açan risk faktörlerinin iyi tanımlanması hastaların tedavi stratejilerinin daha titizlikle belirlenmesine yardımcı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Karlowsky, J.A., et al., *Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002*. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 2004. **3**(1): p. 7.
3. Viscoli, C., O. Varnier, and M. Machetti, *Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification*. Clin Infect Dis, 2005. **40** Suppl 4: p. S240-5.
4. Susan N. O'Brien, Nicole M.A. Blijlevens, Tahsine H. Mahfouz, and Elias J. Anaissie. *Infections in patients with hematological cancer: Recent developments*. American Society of Hematology Education Program Book. 2003; 438-472
5. 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.
6. 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.
7. Hughes, W.T., et al., *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(6): p. 730-51.
8. Grubu, F.N.Ç., *Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu*. Flora, 2004. **9**(1): p. 5-28.
9. Özşüt H. *İmmüsupresif konakların değerlendirilmesi ve görülen enfeksiyonlar. Febril Nötropeni*. Ed: Akova M, Akan H. 9–17 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010. .
10. De Pauw BE, Meunier F. *Infections in patients with hametologic malignancies*. Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet SE, Bennet MD, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Pennsylvania; Elsevier Churcill-Livingstone; 2005: 3432-41. .
11. De Pauw, B.E. and P. Verweij, *Infections in patients with hematologic malignancies*. Principles and practice of infectious diseases, 2005: p. 3432-3441.
12. Carmona-Bayonas, A., et al., *Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. **33**(5): p. 465-471.
13. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-2266.
14. Legrand, M., et al., *Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*. Critical care medicine, 2012. **40**(1): p. 43-49.
15. Kurtin, S., *Myeloid toxicity of cancer treatment*. Journal of the advanced practitioner in oncology, 2012. **3**(4): p. 209.
16. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia:Churchill Livingstone;2005:3432-3441. .
17. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Annals of internal medicine, 1966. **64**(2): p. 328-340.

18. Paesmans, M., *Risk factors assessment in febrile neutropenia*. International journal of antimicrobial agents, 2000. **16**(2): p. 107-111.
19. Demirkazık A. *Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi*. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 11-4. .
20. Akova M, Çalık Başaran N. *Nötropenik hastalarda infeksiyonlar*. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008. 641-650. .
21. Kruger, P., et al., *Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury*. PLoS Pathog, 2015. **11**(3): p. e1004651.
22. Sharma, A. and N. Lokeshwar, *Febrile neutropenia in haematological malignancies*. Journal of postgraduate medicine, 2005. **51**(1): p. 42.
23. Sharma, A. and N. Lokeshwar, *Febrile neutropenia in haematological malignancies*. Journal of postgraduate medicine, 2005. **51**(5): p. 42.
24. Paesmans, M., et al., *Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter?* Supportive care in cancer, 2011. **19**(7): p. 1001-1008.
25. Antoniadou, A. and H. Giamarellou, *Fever of unknown origin in febrile leukopenia*. Infectious disease clinics of North America, 2007. **21**(4): p. 1055-1090.
26. DE PAUW, B.E., *Infection in the immunocompromised host: General principles*. Principles and practice of infectious disease, 2000: p. 3079-3090.
27. Klein, N.C., C.H.-U. Go, and B.A. Cunha, *Infections associated with steroid use*. Infectious Disease Clinics, 2001. **15**(2): p. 423-432.
28. Aras, E., A. Bayraktar-Ekincioglu, and S. Kilickap, *Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of G-CSF use in patients with cancer: a real-life study*. Supportive Care in Cancer, 2020. **28**(2): p. 691-699.
29. Gudiol, C., et al., *Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies*. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.), 2020. **38**(4): p. 174-181.
30. Ravandi, F. and S. O'Brien, *Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies*. Blood reviews, 2005. **19**(5): p. 253-273.
31. Saba R. *Hematoloji ve Onkolojide Yeni Tedaviler ve Enfeksiyon Riskleri*. ANKEM Derg 2007; **21**(2): 109-11. .
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*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(16): p. 3038-3051.
33. Kayaaslan, B., et al., *CİLT/VOLUME 21 SAYI/ISSUE 1 MART/MARCH 2016*.
34. Taplitz, R.A., et al., *Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(14): p. 1443-1453.
35. Bow E. *Risk assestment of adults wşth chemotherapy-induced neutropenia*. Marr KA, Thorner AR (Eds). May, 2019. .
36. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. *Febrile neutropenia: A critical review of the initial, Critical Reviews in Oncolgy Hematology*.2010. .
37. 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*. Clinical infectious diseases, 2011. **52**(4): p. e56-e93.

38. *Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial, Critical Reviews in Oncology Hematology. 2010.*
39. *De Infectologia, S.A., Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013: consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Rev Argent Microbiol, 2014. 46(Supl 1): p. 7-144.*
40. *Zimmer, A.J. and A.G. Freifeld, Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. Journal of oncology practice, 2019. 15(1): p. 19-24.*
41. *Wisplinghoff, H., 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. Clinical Infectious Diseases, 2003. 36(9): p. 1103-1110.*
42. *Azap, A. Antibakteriyel direnç ve Epidemiyoloji: Son Bir Yılda Ne Oldu?. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 şubat 2008, Ankara. .*
43. *Cordonnier, C., Club de Réflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis., 2003. 36: p. 149-158.*
44. *Maschmeyer, G., Haas, A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2008 Mar; 31(3): 193-7. .*
45. *Sipsas, N.V., G.P. Bodey, and D.P. Kontoyiannis, Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. 103(6): p. 1103-1113.*
46. *Blijlevens, N., J. Donnelly, and B. De Pauw, Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. Clinical Microbiology and Infection, 2001. 7: p. 47-52.*
47. *Mikulska, M., et al., Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. Journal of infection, 2014. 68(4): p. 321-331.*
48. *Öztürk R. Febril Nötropenide “Yeni” Etkenler ve Antimikrobiklere Karşı Direnç. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 15-25.*
49. *Jackson, M.A. and D.S. Swanson, Infectious complications in the neutropenic patient. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, 2000. 11(2): p. 90-96.*
50. *Cordonnier, C., et al., Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. Haematologica, 2005. 90(8): p. 1102-1109.*
51. *Cattaneo, C., 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. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2008. 61(3): p. 721-728.*
52. *Oliveira, A., et al., Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone marrow transplantation, 2007. 39(12): p. 775-781.*
53. *Mathur, P., et al., A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. Medical Oncology, 2002. 19(4): p. 267-272.*
54. *Link, H., et al., Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Annals of hematology, 2003. 82(2): p. S105-S117.*
55. *Eltahawy, A.T., Febrile neutropenia. Etiology of infection, empirical treatment and prophylaxis. Saudi medical journal, 2003. 24(4): p. 331-336.*

56. Şenol, E. *Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. 4. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara. .*
57. Saba R. *Febril nötropenik hastalarda klinik değerlendirme. Febril Nötropeni. Ed: Akova M, Akan H. 97-101 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010. .*
58. Quadri TL, Brown AE: *Infectious complications in the critically ill patient with cancer. Semin Oncol* 2000. **27**: p. 335.
59. Milovic, M., et al., *Monitoring levels of nephrotoxicity of different aminoglycosides during febrile neutropenia caused by nephrotoxic chemotherapy: a single centre study. Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2010. 15(2): p. 297.*
60. Lee, A., et al., *Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? Journal of clinical microbiology, 2007. 45(11): p. 3546-3548.*
61. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases, 2009. 49(1): p. 1-45.*
62. Bille, J., *Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. International journal of antimicrobial agents, 2000. 16(2): p. 87-89.*
63. Stevens, D.A., *Diagnosis of fungal infections: current status. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002. 49(suppl_1): p. 11-19.*
64. von Lilienfeld-Toal, M., et al., *Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2004. 23(7): p. 539-544.*
65. Persson, L., et al., *Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. European journal of haematology, 2005. 74(4): p. 297-303.*
66. von Lilienfeld-Toal, M., et al., *Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. Supportive care in cancer, 2006. 14(12): p. 1241-1245.*
67. Santolaya, M.E., et al., *[Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. Rev Chilena Infectol, 2005. 22 Suppl 2: p. S79-113.*
68. Rieger, C., et al., *Pulmonary MRI—a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. Supportive Care in Cancer, 2008. 16(6): p. 599-606.*
69. Eibel, R., et al., *Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. Radiology, 2006. 241(3): p. 880-891.*
70. Stevens, D.A., et al., *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clinical Infectious Diseases, 2000: p. 696-709.*
71. Maschmeyer, G., et al., *Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. European journal of cancer, 2009. 45(14): p. 2462-2472.*
72. Hsu, T.-f., et al., *ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. The American journal of emergency medicine, 2004. 22(4): p. 276-279.*
73. Safdieh, J., et al., *Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. Neurology, 2008. 70(12): p. 943-947.*

74. Jantunen, E., et al., *Diagnostic aspects of invasive Aspergillus infections in allogeneic BMT recipients*. Bone marrow transplantation, 2000. **25**(8): p. 867-871.
75. Rüping, M.J., J.J. Vehreschild, and O.A. Cornely, *Patients at high risk of invasive fungal infections*. Drugs, 2008. **68**(14): p. 1941-1962.
76. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
77. Maertens, J., et al., *Advances in the serological diagnosis of invasive Aspergillus infections in patients with haematological disorders*. Mycoses, 2007. **50**: p. 2-17.
78. Einsele, H. and J. Loeffler, *Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2008. **14**: p. 37-45.
79. Alam, F.F., A.S. Mustafa, and Z.U. Khan, *Comparative evaluation of (1, 3)- β -D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia*. BMC infectious diseases, 2007. **7**(1): p. 103.
80. Fujita S. *Serologic diagnosis of fungal infections*. Nippon Rinsho. 2008;66(12):2313–8. .
81. Marchetti, O., et al., *ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients*. Bone marrow transplantation, 2012. **47**(6): p. 846-854.
82. Cruciani, M., et al., *Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(9).
83. 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.
84. Klastersky, J., *Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **39**(Supplement_1): p. S32-S37.
85. 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.
86. Marti, F.M., et al., *Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations*. Annals of Oncology, 2009. **20**(suppl_4): p. iv166-iv169.
87. Yahav, D., et al., *Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2007. **7**(5): p. 338-348.
88. Marcus, R., et al., *Clinical implications of β -lactam–aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials*. International journal of antimicrobial agents, 2011. **37**(6): p. 491-503.
89. Erman, M., et al., *Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2001. **33**(11): p. 827-831.
90. Menichetti, F., *The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia*. Journal of Chemotherapy, 2000. **12**(sup5): p. 34-39.
91. Heffernan, A.J., et al., *β -lactam antibiotic versus combined β -lactam antibiotics and single daily dosing regimens of aminoglycosides for treating serious infections: A meta-analysis*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **55**(3): p. 105839.

92. Elyasi, S., et al., *Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review.* European journal of clinical pharmacology, 2012. **68**(9): p. 1243-1255.
93. Freifeld, A., *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**(4): p. 427-431.
94. Hedstrom, K.R., et al., *BPI20-011: Prescriber-Assigned Febrile Neutropenia and Emetic Risks Compared to the NCCN Risk Classification for Cancer Treatment Regimens.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020. **18**(3.5): p. BPI20-011-BPI20-011.
95. Sipahi, O.R., et al., *Daptomycin vs. glycopeptides in the treatment of febrile neutropenia: results of the Izmir matched cohort study.* Infection, 2019. **47**(2): p. 259-266.
96. Gorschlüter, M., et al., *Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality.* European journal of haematology, 2005. **75**(1): p. 1-13.
97. Cunningham, S.C., et al., *Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature.* Digestive diseases and sciences, 2005. **50**(2): p. 215-220.
98. Ligova, A., et al., *Clostridium difficile associated diarrhoea--problem of oncological patient? Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolnosti,* 2009. **22**(3): p. 108-116.
99. Averbuch, D., et al., *European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia.* Haematologica, 2013. **98**(12): p. 1826-35.
100. Cornely, O.A., et al., *Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia.* New England Journal of Medicine, 2007. **356**(4): p. 348-359.
101. Walsh, T.J., et al., *Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(14): p. 1391-1402.
102. Caillot, D., et al., *Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia.* Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(1): p. 253-259.
103. Maertens, J., et al., *Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study.* Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**(9): p. 1242-1250.
104. Greene, R.E., et al., *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign.* Clinical Infectious Diseases, 2007. **44**(3): p. 373-379.
105. 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. .
106. Heinz, W., et al., *Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO).* Annals of hematology, 2017. **96**(11): p. 1775-1792.
107. Klastersky, J., et al., *Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients.* International journal of antimicrobial agents, 2007. **30**: p. 51-59.

108. Craig, M., et al., *The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit*. Bone marrow transplantation, 2007. **39**(8): p. 477-482.
109. NNIS. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-2001, issued August 2001*. Am J Infect Control 2001; **29**:404-421.
110. Zervos, M.J., et al., *Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000*. Clinical Infectious Diseases, 2003. **37**(12): p. 1643-1648.
111. Baum, H.v., U. Franz, and H. Geiss, *Prevalence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in hematologic-oncologic patients*. Infection, 2000. **28**(5): p. 278-281.
112. Karacaer, Z. and G. Karaahmetoğlu, *HASTANE KAYNAKLI KANDİDEMI VE İNVAZİF ASPERGİLLOZİS TEDAVİSİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*. Kocatepe Tıp Dergisi, 2017. **18**(4): p. 166-174.
113. Marr, K.A., et al., *Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole*. The Journal of infectious diseases, 2000. **181**(1): p. 309-316.
114. Glasmacher, A. and A.G. Prentice, *Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. **56**(suppl_1): p. i23-i32.
115. Auner, H., et al., *Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma*. Annals of hematology, 2002. **81**(7): p. 374-377.
116. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. Clinical infectious diseases, 2014. **58**(3): p. e44-e100.
117. Al-Tawfiq, J.A., et al., *Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study*. Journal of infection and public health, 2019. **12**(3): p. 364-366.
118. Trecarichi, E., et al., *Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**(4): p. 337-343.
119. Parodi, R.L., et al., *A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period*. PloS one, 2019. **14**(10): p. e0224299.
120. Tumbarello, M., et al., *Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2009. **64**(3): p. 320-326.
121. Sarı, R., Bayraktar, M., Aydoğdu, İ., Şavlı, H., Sevinç, A., Bayraktar, N., Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğindeki febril nötropenik ataklarda saptanan infeksiyonların değerlendirilmesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 7(1):30-33, 2000. .
122. Sacar, S., et al., *Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2008. **2**(05): p. 359-363.
123. Uys, A., B.L. Rapoport, and R. Anderson, *Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score*. Supportive Care in Cancer, 2004. **12**(8): p. 555-560.
124. Çalık, Ş., et al., *The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies*. Saudi medical journal, 2018. **39**(9): p. 878.

125. Mert, D., et al., *Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2019. **13**(08): p. 727-735.
126. Darmon, M., et al., *Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients*. Intensive care medicine, 2002. **28**(12): p. 1775-1780.
127. Trecarichi, E.M., et al., *Bloodstream infections caused by Escherichia coli in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey*. PloS one, 2019. **14**(10): p. e0224465.
128. Klastersky, J., et al., *Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines*. Annals of Oncology, 2016. **27**(suppl_5): p. v111-v118.
129. Uda, H., et al., *Multiday corticosteroids in cancer chemotherapy delay the diagnosis of and antimicrobial administration for febrile neutropenia: a double-center retrospective study*. Journal of pharmaceutical health care and sciences, 2019. **5**(1): p. 3.
130. ŞAHİN, S., et al., *Febril Nötropenik Olgularımızda C-Reaktif Proteinin İnfeksiyon ve Mortalite Göstergesi Olarak İncelenmesi*. FLORA, 2009. **14**(2): p. 72-80.
131. Şenol, E. *Kanser hastalarında infeksiyon*. ANKEM Derg 2010; **24**(2): 102-6. .
132. Halder, R., et al., *Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients-an experience from a tertiary care center in Northern India*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2020: p. 102445.
133. McClellan, J.S., et al., *Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia*. Haematologica, 2012. **97**(1): p. 133-136.
134. Bekoz, H., Z. Kaya, and A. Mert, *PB2038 EVOLUATION OF CLINICAL MANIFESTATION IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS*. HemaSphere, 2019. **3**(S1): p. 920.
135. Kandemir, Ö., et al., *Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi*. ANKEM Derg, 2006. **2**: p. 98-102.
136. Nørgaard, M., et al., *Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies*. Clinical microbiology and infection, 2006. **12**(3): p. 217-223.
137. Gudiol, C., et al., *Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2013. **19**(5): p. 474-479.
138. Mukoyama, N., et al., *Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia*. Nagoya journal of medical science, 2017. **79**(1): p. 17.
139. Hansen, B.-A., et al., *Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment*. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 2020. **12**(1).
140. Blennow, O., et al., *Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations*. Transplant Infectious Disease, 2014. **16**(1): p. 106-114.
141. Toussaint, E., et al., *Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes)*. Supportive care in cancer, 2006. **14**(7): p. 763.
142. Worth, L.J., et al., *Catheter-related bloodstream infections in hematology: Time for standardized surveillance?* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2007. **109**(7): p. 1215-1226.

143. Velasco, E., et al., *Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2003. **22**(3): p. 137-143.
144. Metzger, K.E., et al., *The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients*. infection control & hospital epidemiology, 2015. **36**(2): p. 119-124.
145. Osmani, A.H., et al., *Outcomes of high risk patients with febrile neutropenia at a tertiary care center*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2017. **18**(10): p. 2741.
146. Paul, M., et al., *The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004*. IMAJ-RAMAT GAN-, 2007. **9**(6): p. 424.
147. Verlinden, A., et al., *Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia*. European journal of haematology, 2014. **93**(4): p. 302-308.
148. Mikulska, M., et al., *Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines*. Journal of Infection, 2018. **76**(1): p. 20-37.
149. Lima, S.S.S., et al., *Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital*. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2013. **35**(1): p. 18-22.
150. Ram, R., et al., *Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients*. International journal of antimicrobial agents, 2012. **40**(2): p. 123-126.
151. Roongpoovapatr, P. and C. Suankratay, *Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital*. Medical journal of the Medical Association of Thailand, 2010. **93**(7): p. 776.
152. Pea, F., et al., *Ceftazidime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic exposure*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2005. **49**(8): p. 3550-3553.
153. Velasco, E., et al., *Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects*. Clinical microbiology and infection, 2004. **10**(6): p. 542-549.
154. Costa, S.F., et al., *Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in cancer patients: a pilot study*. American journal of infection control, 2006. **34**(1): p. 36-40.
155. Puerta-Alcalde, P., et al., *Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies*. Clinical Microbiology and Infection, 2019. **25**(4): p. 447-453.
156. Yurtsever SG, Çeken N, Payzın B, et al. *Febril Nötropenik Hastaların Kan Kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılık profili*. Nobel Medicus 2011; 7(1): 74-78.
157. Lee, J.H., et al., *Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children*. Infection & chemotherapy, 2016. **48**(3): p. 181-189.
158. Mendes, R.E., et al., *Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12)*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. **69**(6): p. 1582-1588.

159. Rolston, K.V., et al., *Spectrum of gram-positive bacteraemia and in vitro activities of daptomycin, linezolid and vancomycin against organisms isolated from cancer patients*. International journal of antimicrobial agents, 2013. **41**(6): p. 516-520.
160. Stuart, J.I., et al., *Susceptibility patterns of coagulase-negative staphylococci to several newer antimicrobial agents in comparison with vancomycin and oxacillin*. International journal of antimicrobial agents, 2011. **37**(3): p. 248-252.
161. Trecarichi, E.M. and M. Tumbarello, *Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact*. Current opinion in infectious diseases, 2014. **27**(2): p. 200-210.
162. Vahedian-Ardakani, H.A., et al., *Bacterial spectrum and antimicrobial resistance pattern in cancer patients with febrile neutropenia*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2019. **20**(5): p. 1471.
163. Reddy, R., et al., *Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: A retrospective analysis from a single center*. Indian journal of cancer, 2014. **51**(4): p. 425.
164. Ponraj, M., et al., *Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia*. Supportive Care in Cancer, 2018. **26**(11): p. 3899-3908.
165. Castagnola, E., M. Mikulska, and C. Viscoli, *Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015: p. 3395.
166. Paul, M., et al., *Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(6).
167. Horita, N., et al., *Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis*. Clinical Microbiology and Infection, 2017. **23**(10): p. 723-729.
168. Mujeeb, V., P. Jambunathan, and A. Tyagi, *Comparison of Efficacy of Piperacillin/Tazobactam Vs Cefoperazone/Sulbactam as Empirical Therapy in Patients with Febrile Neutropenia*. Annals of International Medical and Dental Research, 2017. **3**(2): p. 51.
169. Zhang, Y., et al., *Epidemiology of Febrile Neutropenia Episodes with Gram-Negative Bacteria Infection in Patients Who Have Undergone Chemotherapy for Hematologic Malignancies: A Retrospective Study of 10 Years' Data from a Single Center*. Infection and Drug Resistance, 2020. **13**: p. 903.
170. Contreras, V., S. Sepúlveda, and A. Heredia, *Is the addition of aminoglycosides to beta-lactams in cancer patients with febrile neutropenia needed?* Medwave, 2016. **16**(Suppl 1).
171. Madran, B., et al., *Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia*. American journal of infection control, 2018. **46**(4): p. 420-424.
172. Serefhanoglu, K., et al., *Clinical experience with three combination regimens for the treatment of high-risk febrile neutropenia*. ANNALS-ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE, 2006. **35**(1): p. 11.
173. Karahocagil, M.K., et al., *Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi*. Van Tıp Dergisi, 2002. **9**(4): p. 104-108.
174. Tofas, P., et al., *Pseudomonas aeruginosa bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2017. **88**(4): p. 335-341.

175. Freire, M., et al., *Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia*. Clinical Microbiology and Infection, 2016. **22**(4): p. 352-358.
176. Mikulska, M., et al., *Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(1): p. 47-53.
177. Cosgrove, S.E., *The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(Supplement_2): p. S82-S89.
178. Collin, B.A., et al., *Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(7): p. 947-953.
179. Garey, K.W., et al., *Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study*. Clinical infectious diseases, 2006. **43**(1): p. 25-31.
180. Taccone, F.S., et al., *Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 7.
181. Wingard, J.R., *Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients*. Clinical infectious diseases, 2004. **39**(Supplement_1): p. S38-S43.
182. Pagano, L., et al., *Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study*. haematologica, 2010. **95**(4): p. 644-650.
183. Newishy, H.M., et al., *Fungemia in immunocompromised patients (hematological malignant and hematopoietic stem cell transplant patients during febrile neutropenia)*. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 2018. **71**(5): p. 3241-3248.
184. Pagano, L., et al., *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Haematologica, 2006. **91**(8): p. 1068-1075.
185. Senn, L., et al., *1, 3-β-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(6): p. 878-885.
186. AKALIN, H., *Febril Nötropenide Antifungal Tedavi*. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2011. **4**(2): p. 33-42.
187. Demirkazik, F.B., et al., *CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections*. Diagnostic and Interventional Radiology, 2008. **14**(2): p. 75.
188. Parakh A, Dubey AP, Samanta D. *Caspofungin*. Indian Pediatr. 2008 ;45:905-10. .
189. Barnes, P.D. and K.A. Marr, *Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment*. Infectious Disease Clinics, 2006. **20**(3): p. 545-561.
190. Roy, V., L.I. Ali, and G.B. Selby, *Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation*. American journal of hematology, 2000. **64**(3): p. 170-174.
191. Kang, M., et al., *Role of HRCT in detection and characterization of pulmonary abnormalities in patients with febrile neutropenia*. Lung India: Official Organ of Indian Chest Society, 2013. **30**(2): p. 124.
192. Rieger, C.T. and H. Ostermann, *Empiric vs. preemptive antifungal treatment: an appraisal of treatment strategies in haematological patients*. Mycoses, 2008. **51**: p. 31-34.
193. Cordonnier, C., et al., *389 Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzhinger M. 2009. Empirical 390 versus preemptive antifungal therapy for high-*

- risk, febrile, neutropenic patients: a 391 randomized, controlled trial.* Clin Infect Dis. **48**(8): p. 1042-51.
194. de Pauw, B.E. and J.J. Picazo, *Present situation in the treatment of invasive fungal infection.* International journal of antimicrobial agents, 2008. **32**: p. S167-S171.
195. Mahfouz, T. and E. Anaissie, *Prevention of fungal infections in the immunocompromised host.* Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000), 2003. **4**(8): p. 974-990.
196. Sá, M.B. and R. Zaragoza, *Critical overview of clinical guidelines relating to invasive fungal infections.* International journal of antimicrobial agents, 2008. **32**: p. S155-S159.
197. Flückiger, U., et al., *Treatment options of invasive fungal infections in adults.* Swiss medical weekly, 2006. **136**(29-30): p. 447-463.
198. Almyroudis, N.G. and B.H. Segal, *Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients.* Current opinion in infectious diseases, 2009. **22**(4): p. 385-393.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 06.04.2020
KARAR NO : 85/10

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Prof.Dr. İrfan ŞENCAN sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Müzeyyen Tuğçe BENLİ' ye ait "Hematolojik Malignite Tanısı Almış Febril Nötropeni Atağı Geçiren Hastalara Verilen Ampirik Antibiyoterapi Uygunluğunun ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Araştırılması" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYLAM
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALCINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye HAVAT FİDAN
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel LÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BAĞLA
Üye

EK 2. Tez Konusu Onay Formu (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Müzeyyen Tuğçe Benli
Uzmanlık Dalı:	Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık bilimleri üniversitesi dıkapı yıldırım Beyazıt eğitim ve araştırma hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	13/07/2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	18/08/2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	İrfan Şencan
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	İrfan Şencan
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni ataklarında ampirik başladığımız antibiyoterapinin klinik uygunluğunun değerlendirilmesi	
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalara verilen ampirik antibiyoterapi uygun mudur? uygunsuzluk nedenleri nelerdir? Klinik ve mikrobiyolojik tanı oranlarımız ne kadardır ? Ampirik tedavi değiştirme ihtiyacı gelişen ve mortal seyreden hastalarda enfeksiyon odakları nelerdir, saptanan etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik direnç profilleri nelerdir?	
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Her merkezde özel hasta gruplarında farklı etkenlerin ön plana çıkması söz konusu olabilmektedir. Bu anlamda, merkezlerin kendi etken ve direnç profillerini belirlemesi hasta yönetimi açısından önem taşımaktadır. Hastanemizde hematolojik malignitesi olan ve febril nötropeni gelişen hastalarda sorumlu etkenlerin ve direnç profillerinin belirlenerek seçilen antibiyotik tedavilerinin uygunluğunun değerlendirilmesi, gelecekte benzer hastaların yönetimi açısından önem taşımaktadır. Bu konu ile ilgili çalışma hastanemizde ilk defa yapılmaktadır.	
3-Araştırma amacı (Objectives)	

Hastanemiz hematoloji servisinde yatan hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda seçilen ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğunun belirlenmesi
4-Hipotez (Hypothesis) Hematolojik malignite tanısı ile takipli febril nötropeni atağı geçiren hastalarda ampirik başladığımız antibiyotiklerde tedavi uygunluğu %90' ın üstündedir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) retrospektif gözlemsel (hematoloji onkoloji servisi her gün sabit bir konsültan hekim tarafından kılavuzlar ışığında ve hastanın klinik durumu göz önüne alınarak tedavi düzenlenmekte, klinik enfeksiyon tanısı laboratuvar ,radyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile konulmaktadır. Daha sonra araştırmacı tarafından hasta dosyaları değerlendirilerek proflaksi antibiyotik tedavisi klinik mikrobiyolojik tanı kaydedilerek çalışma yapılmaktadır.)
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM hematoloji servisi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Hastanemiz hematoloji servisinde yatan hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren 18 yaş üstü hastalar dahil edilecek, Hastanemiz hematoloji servisinde yatan hematolojik malignite tanısı almamış, ateşi olmayan, nötropenik olmayan ,18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Hematolojik malignite tanısı almış febril nötropeni atağı geçiren hastalarda ampirik tedavi uygun seçilmekte midir? Febril nötropenik ataklarda klinik enfeksiyon tanı ve mikrobiyolojik tanı oranlarımızın belirlenmesi Mikrobiyolojik etken sonuçlarına göre ampirik başlanan antibiyoterapiye duyarlılığı
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) 01/01/2018 – 01/06/2020
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 250 hasta %90 üzeri
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Spss 15.0 ki kare programı kullanılarak Chi-Square Tests , Crosstab , Mann-Whitney U, Wilcoxon W , Pearson Chi-Square, Fisher's Exact Test, Likelihood Ratio, Continuity Correction ,

Linear-by-Linear Association istatistiksel yöntemleri kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırmanın Helsinki deklarasyonu mevcuttur , İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Febril nötrojeni

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontROLSÜZ, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek:

iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss $\geq 500\text{mL}$ /blood loss $< 500\text{mL}$); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.