



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ TEPECİK
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA ENFEKSİYÖZ ETİYOLOJİLERİN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Dr. Hividar ALTAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR, 2022



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ TEPECİK
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA ENFEKSİYÖZ ETİYOLOJİLERİN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Dr. Hividar ALTAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süheyla Serin SENER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR, 2022

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden eksik etmeyen, zor günümde hep yanımda olan öncelikle annem Mizgin Altan'a, babam Yunus Altan'a ve kardeşlerime;

Tez sürecimin her aşamasında, asistanlık eğitimim süresince desteğini ve bilgisini eksik etmeyen ayrıca akademik alanda örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Süheyla Serin Senger'e;

Asistanlık eğitimim süresince desteklerinden dolayı Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği eğitim sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Şükran Köse'ye;

Eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Gürsel Ersan'a, Doç. Dr. Sabri Atalay'a, Doç. Dr. Bengü Gireniz Tatar'a, Doç. Dr. Melda Türken'e, Uzm. Dr. Sevgül İşeri'ye, Uzm. Dr. Pelin Adar'a, Uzm. Dr. Selim Topal'a, Uzm. Dr. Şakir Güler'e ve tüm uzmanlara;

Sadece uzmanlık eğitim sürecimde değil her alanda bana desteklerini eksik etmeyen dostlarım Nadide Ergün ve Hilal Abakay'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Eren Arkalı'ya, Kamil Mert'e, Sarp Singil'e, Esra Uğur'a, Esra Duru Öz'e, Emel Çokak'a, kliniğimiz herşireleri ve personellerine;

Asistanlık süresince desteğini eksik etmeyen Dr. Servet Yalçinkaya'ya

Ve bütün arkadaşlarıma;

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım

Dr. Hividar Altan, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
KISALTMALAR	
TABLO LİSTESİ	
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	
ÖZET	
ABSTRACT	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI	3
2.1.1 Ateş	3
2.1.2 Nötropeni	3
2.2 NÖTROPENİK ATEŞ SENDROMLARI.....	3
2.2.1 Nedeni Bilinmeyen Ateş	4
2.2.2 Klinik Olarak Kanıtlanmış Ateş	4
2.2.3 Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Ateş	4
2.3 FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYÖZ NEDENLER	4
2.3.1 Bakteriyel Patojenler.....	4
2.3.2 Fungal Patojenler	5
2.3.3 Viral Patojenler	5
2.4 FEBRİL NÖTROPENİDE TANI.....	6
2.4.1 Anamnez ve Fizik Muayene	6
2.4.2 Laboratuvar	6
2.4.3 Mikrobiyoloji	7
2.4.4 Radyoloji.....	7
2.5 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA RİSK DEĞERLENDİRME	8
2.6 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA TEDAVİ	10
2.6.1 Düşük Riskli Hastada Tedavi.....	11
2.6.2 Yüksek Riskli Hastada Tedavi.....	12

2.6.3	Gram Pozitif Etkin Tedavi	12
2.6.4	Anti-fungal Tedavi.....	13
2.6.5	Tedavi Revizyonu	14
2.6.6	Tedavi Süresi.....	15
2.7	FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA PROFİLAKSİ	16
2.7.7	Granülosit Koloni Stimülan Faktörleri (G-CSF).....	17
2.8	FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA ÖNLEMLER.....	17
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1	HASTA SEÇİMİ	18
3.2	VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ.....	18
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	19
4.	BULGULAR	21
4.1	DEMOGRAFİK VERİLER	21
4.2	BAŞVURU ANINDAKİ YAKINMALAR VE FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	23
4.3	LABORATUVAR VERİLERİ.....	25
4.4	HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ MASCC VE CISNE SKORLARI	26
4.5	MİKROBİYOLOJİK VERİLER.....	27
4.6	PROFİLAKSİ TEDAVİSİ	30
4.7	HASTALARDA TANIMLANAN ATEŞ VE ENFEKSİYON ODAKLARI	31
4.8	BAŞLANAN TEDAVİ REJİMİ	32
4.9	TEDAVİ REVİZYONU VE NEDENLERİ	33
4.10	KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP VE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.11	KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA FİZİK MUAYENE VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	37

4.12 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA TEDAVİ VE KLİNİK YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI ...	43
4.13 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA KÜLTÜR ÜREMELERİ VE GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI	44
4.14 FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KÖTÜ SONLANIM İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN TEKLİ VE ÇOKLU LOJİSTİK REGRESYON ANALİZ MODELİ.....	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	63
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	72
EK-1 S.B.Ü ONAM FORMU	72
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	76
ÖZGEÇMİŞ.....	78

KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hastalığı
AFR	: Akut faz reaktanları
AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BK	: Beyaz küre
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
CISNE	: Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
ECİL	: “European Conference on Infections in Leukemia”
ESBL	: Genişletilmiş spektrum beta-laktamaz
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Yönetimi
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktörleri
HGB	: Hemoglobin
HL	: Hodgkin Lenfoma
HSV	: Herpes simpleks virüs
HT	: Hipertansiyon
IDSİ	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MASCC	: “ <i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i> ”
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MM	: Multiple Myelom
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MRKNS	: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PAAG	: Akciğer direk grafisi
PDR	: Tüm ilaçlara dirençli
SVK	: Santral venöz kateter
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfometaksazol
TPN	: Total parenteral nütrisyon
USG	: Ultrasonografi
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	MASCC Risk Skorlaması.....	9
Tablo 2.2	CISNE Risk Skorlaması	10
Tablo 4.1	Atakların Demografik Verileri	22
Tablo 4.2	Febril Nötropeni Ataklarının Yatış Anı ve Takibindeki Klinik Özellikleri.....	23
Tablo 4.3	Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları	24
Tablo 4.4	Fizik Muayene Bulguları.....	24
Tablo 4.5	Santral VenözKateter Özellikleri	25
Tablo 4.6	Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.....	26
Tablo 4.7	Başvuru anındaki MASCC ve CISNE Skorları.....	26
Tablo 4.8	Febril Nötropeni Ataklarında Alınan Kültürlerden Elde Edilen Mikroorganizmalar.....	28
Tablo 4.9	Kan kültüründe Üreyen Etkenler ve Direnç Durumu.....	29
Tablo 4.10	Kateter Kültür Üremeleri	30
Tablo 4.11	İdrar Kültür Üremeleri	30
Tablo 4.12	Uygulanan Profilaksi Rejimleri.....	31
Tablo 4.13	Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyon Odağı	32
Tablo 4.14	Başlanan Tedavi Rejimleri.....	33
Tablo 4.15	Tedavi Revizyon Nedenleri.....	34
Tablo 4.16	Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.17	Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması-2.....	36
Tablo 4.18	Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	38
Tablo 4.19	Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların İnvaziv Girişimlerin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.20	Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	40

Tablo 4.21 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Takibi	
Sırasındaki Kliniğin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.22 Kötü Sonlanım Gözlenen Grup ile Gözlenmeyen Grup Arasında	
Tedavi ve Klinik Yanıtın Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.23 Kötü Sonlanım Gözlenen Grup ile Gözlenmeyen Grup Arasında	
Kültür Üremeleri ve Görüntülemenin Karşılaştırılması	45
Tablo 4.24 Kötü Sonlanım İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon	
Analizi	46
Tablo 4.25 Kötü Sonlanım İçin Yapılan Çok Değişkenli Modeldeki (Geriye Doğru	
Eleme Yöntemi) Bağımsız Değişkenlerin Düzeltilmiş Olasılıklar	
Oranları ve %95 Güven Aralıkları	48

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1	IDSA Kılavuzuna Göre Düşük ve Yüksek Riskli Hastaya Yaklaşım	11
Şekil 2.2	IDSA Kılavuzuna Göre Uzamış Ateşi Olan Yüksek Riskli Hastaya Yaklaşım.....	14
Şekil 2.3	IDSA Kılavuzuna Göre 2-4.Günde Değerlendirme.....	15
Şekil 4.1	Kötü Sonlanım İçin Yapılan Çok Değişkenli Modeldeki (Geriye Doğru Eleme Yöntemi) Bağımsız Değişkenlerin Düzeltilmiş Olasılıklar Oranları ve %95 Güven Aralıkları	49
Grafik 4.1	Febril Nötropeni Ataklarında Alınan Kültürlerden Elde Edilen Mikroorganizmalar.....	27
Grafik 4.2	Kan Kültür İzolatlarının Dağılımı	28
Grafik 4.3	Hastalarda Ateş Odakları.....	31
Grafik 4.4	Başlanan Tedavi Rejimleri	33

ÖZET

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA ENFEKSİYÖZ ETİYOLOJİLERİN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Giriş: Hematolojik maligniteli hastalarda febril nütropeni acil müdahale gerektiren ve ciddi mortalite ile seyreden bir durumdur. Bu hastalarda nütropenik ateşin erken tanımlanması, olası etiyolojik ajanların ve prognostik faktörlerin bilinmesi, febril nütropeniye bağlı ölümlerin önlenmesinde çok önemlidir.

Amaç: Çalışmamızda, febril nütropeni tanısı alarak yatan hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyöz etiyolojilerin ve prognostik faktörlerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 01/01/2013- 31/12/2019 tarihleri arasında yatan 170 hematolojik maligniteli febril nütropeni hastasının 230 febril nütropeni atağı çalışmaya dahil edildi. Hastaların; demografik verileri, fizik muayene bulguları, vital bulguları, invaziv girişimleri, laboratuvar ve mikrobiyolojik verileri dosyalarından kaydedildi. Hastalara başlanan antimikrobiyal tedavi rejimi, tedavi revizyonu, klinik ve ateş yanıtları kaydedildi. Yoğun bakım ihtiyacı olması veya mortalite gelişmesi kötü sonlanım kriteri olarak kabul edildi. Hastalar “kötü sonlanım gözlenen ve gözlenmeyen” olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki demografik ve klinik veriler karşılaştırıldı. Kötü sonlanım ile ilişkili olabilecek prognostik faktörler irdelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $59,7 \pm 14,8$ idi. Hastaların 114’ü (%67,1) erkek, 56’sı (%32,9) kadındı. Ayrıca 73’ü (%42,9) 60 yaş altındayken, 97’si (%57,1) 60 yaş üstü olarak saptandı. Toplam 230 febril nütropeni atağının 65’i (%28,3) kötü sonlanım ile ve 59’u (%25,7) mortalite ile sonuçlandı. SVK varlığında 2,3 kat, “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC) skoru <21 olanlarda 4,4 kat, Stabil Febril Nütropeni Klinik İndeksi (CISNE) skoru orta olanlarda 2,6 kat, CISNE skoru yüksek olanlarda 7,4 kat, akut böbrek hastalığı (ABH) olanlarda 3,1 kat, Karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği olanlarda 3,9 kat, ikinci ateş atağı

olanlarda 3,3 kat, 48-72.saatte ateş yakınması olanlarda 4,3 kat, kan kültüründe üremesi olanlarda 3,8 kat, kateter kültüründe üremesi olanlarda 3 kat, kan kültüründe Gram negatif üremesi olanlarda 3,8 kat, akciğer görüntülemesinde infiltrasyon olanlarda 1,9 kat, tedavi revizyonu yapılanlarda 13,2 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; erkek cinsiyette 3,4 kat, taşikardi olması durumunda 4,6 kat, üriner sonda varlığında 4,5 kat, steroid kullanımında 3,3 kat, 7 günden uzun nötropeni varlığında 3,3 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı. Klinik olarak kanıtlanmış ateşi olanların 4,9 kat, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş odağı olanların 5,3 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı.

Sonuç: Erkek cinsiyet, ateş, taşikardi, hipotansiyon, takipne, desaturasyon, postkemoterapik gün, hastaneye yatış günü, nötropeni süresi, ateşli gün sayısı, ikinci ateş atağının olması ve 48-72. saatte ateş yakınmasının olması kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. Total parenteral nütrisyon (TPN) desteği, üriner sonda ve santral venöz kateter varlığında kötü sonlanım riskinde artış saptandı. Trombositopeni, ALT- AST ve bilirübin yüksekliği, albümin düşüklüğü, tanı anındaki C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin yüksekliği, 48-72. saatteki CRP ve prokalsitonin yüksekliği, 7 günden uzun süren nötropeni, ABH ve KCFT yüksekliği kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. Transfüzyon, steroid kullanımı, profilaksi alma, G-CSF almama durumu, MASCC ve CISNE skoru kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. Mikrobiyolojik ve klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı olması, akciğer görüntülemesinde infiltrasyon olması, kan kültüründe Gram negatif üreme, kan ve toplam kültürlerde üreme tespit edilmesi kötü sonlanım riskinde artış ile ilişkilendirildi. Febril nötropeni hastasını değerlendirirken kötü prognostik faktörlerinin bilinmesi, bu hastaların daha yakın ve daha dikkatli takibi açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: febril nötropeni, enfeksiyon, kötü sonlanım, prognoz, hematolojik malignite

ABSTRACT

EXAMINATION OF INFECTIOUS ETIOLOGIES AND PROGNOSTIC FACTORS IN FEBRILE NEUTROPENIA PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Introduction: Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies is a condition that requires urgent intervention and is associated with serious mortality. Early identification of neutropenic fever, knowing possible etiologic agents and prognostic factors in these patients are crucial in preventing deaths due to febrile neutropenia.

Objective: In our study, it was aimed to examine infectious etiologies and prognostic factors in patients with hematological malignancies hospitalized for febrile neutropenia.

Materials and Methods: A total of 230 febrile neutropenia episodes of 170 patients with febrile neutropenia and hematological malignancy hospitalized in the Hematology Clinic of Health Sciences University, Izmir Medical Faculty, Tepecik Training and Research Hospital between 01/01/2013 and 31/12/2019 were included in the study. Demographic data, physical examination findings, vital signs, invasive procedures, laboratory and microbiological data of the patients were recorded from their files. Antimicrobial treatment regimens, treatment revisions, clinical and fever responses were recorded. The need for intensive care or the development of mortality was defined as the criterion of a negative outcome. The patients were divided into two groups as “with and without negative outcome”. Demographic and clinical data between the two groups were compared. Prognostic factors that may be associated with negative outcome were evaluated.

Results: The mean age of the patients was $59,7 \pm 14,8$ years. Of the patients, 114 (%67,1) were male and 56 (%32,9) were female. In addition, 73 (%42,9) were under the age of 60, while 97 (%57,1) were over 60 years old. Of the 230 febrile neutropenia episodes, 65 (%28,3) resulted in negative outcome and 59 (%25,7) in mortality. The risk of negative outcome was 2,3 times higher in the presence of CVC, 4,4 times higher in those with the “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC)

score <21, 2,6 times higher in those with a moderate Stable Febrile Neutropenia Clinical Index (CISNE) score, 7,4 times higher in those with a high CISNE score, 3,1 times higher in those with acute kidney disease (AKI), 3,9 times higher in those with elevated liver function test (LFT), 3,3 times higher in those with a second fever attack, 4,3 times higher in those with fever at 48-72 hours, 3.8 times higher in those with growth in blood culture, 3 times higher those with growth in catheter culture, 3,8 times higher in those with Gram negative growth in blood culture, 1,9 times higher in those with infiltration in lung imaging 13,2 times higher and in those who underwent revision treatment. According to the multivariate logistic regression model; the risk of negative outcome was 3,4 times higher in males, 4,6 times higher in case of tachycardia, 4,5 times higher in the presence of urinary catheter, 3,3 times in the use of steroids, and 3,3 times higher in the presence of neutropenia longer than 7 days. The risk of negative outcome was 4,9 times higher in those with clinically proven fever and 5,3 times higher in those with microbiologically proven fever.

Conclusion: Male gender, fever, tachycardia, hypotension, tachypnea, desaturation, postchemotherapeutic day, hospitalization day, duration of neutropenia, number of days with fever, presence of second fever attack, and fever episode in 48-72 hours were found to be associated with negative outcome. There was an increased risk of negative outcome in the presence of total parenteral nutrition (TPN) support, urinary catheter and central venous catheter. Thrombocytopenia, elevated ALT-AST and bilirubin, low albumin, elevated C-reactive protein (CRP) and procalcitonin at the time of diagnosis, high CRP and procalcitonin levels in 48-72. hours, neutropenia lasting longer than 7 days, high AKI and LFT were found to be associated with negative outcome. Transfusion, steroid use, taking prophylaxis, not receiving G-CSF, MASCC and CISNE scores were associated with negative outcome. Microbiologically and clinically proven foci of infection, infiltration in lung imaging, detection of growth in blood and other specimen cultures and gram-negative growth in blood cultures were associated with an increased risk of negative outcome. Knowing the negative prognostic factors when evaluating a patient with febrile neutropenia may be a guide for closer and more careful follow-up of these patients.

Keywords: febrile neutropenia, infection, poor outcome, prognosis, hematological malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni acil müdahale gerektiren ciddi mortalite ile seyreden bir durumdur. Son yıllarda etkin ve güçlü kemoterapötik ilaçların kullanıma girmesi malignite hastalarında sağkalımın ve tedavi başarısının artmasını sağladı. Ancak kemoterapi sonrası uzamış ve derin nötropeni fırsatçı enfeksiyon sıklığının artmasına neden oldu. Hematolojik maligniteli hastaların % 80' inden fazlasında kemoterapi ile ilişkili nötropeni döneminde en az bir kere ateş atağı gösterilmiştir (1). Bu hastalarda nötropenik ateşi erken tanımak febril nötropeniye bağlı ölümlerin önlenmesinde çok önemlidir. Febril nötropeni hastalarında nötrofil aracılı enflamatuvar yanıt azalacağı için ateş bazen enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Ancak ileri yaş, ciddi immunsupresyon, steroid kullanımı gibi durumlarda ateş dahil hiçbir semptom olmayabilir. Ateşin kemoterapötik ilaç, tümör nekrozu gibi enfeksiyöz dışı nedenleri de gözardı edilmemelidir (2). Enfeksiyöz nedenler mortal seyrettiği için her febril nötropeni hastası ilk planda enfeksiyöz patoloji varmış gibi değerlendirilmelidir. Enfeksiyöz nedenler, kemoterapinin mukozal bariyer ve bağışıklık sistemi üzerindeki doğrudan etkileri, ayrıca konak savunma mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle sık görülmektedir. Çoğu hastada belgelenmiş enfeksiyöz etiyoloji bulunmaz. Klinik ve mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonlar, ateşli atakların %20-30'unda görülür (1).

Febril nötropeni hastalarında kan kültürleri ve gereklilik halinde diğer kültürler alınmalıdır. Bu hastalarda kültür sonuçlarını beklemeden en kısa sürede ve en uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Başlanacak antibiyoterapi mevcut hasta takibinin yapıldığı merkezlerin sürveyans verileri doğrultusunda yapılmalıdır. Alınan kan kültürlerinde saptanan etkenler yıllar içerisinde değişim göstermektedir. Sitotoksik kemoterapinin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda Gram negatif etkenler ön plandayken zamanla santral venöz kateter (SVK) ve diğer girişimlerin artmasıyla Gram pozitif etkenler baskın hale geldi (1). Günümüzde uzun süreli ve derin nötropeni ile fungal enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Ayrıca Gram negatif etkenlerdeki artan direnç ciddi sorun teşkil etmektedir. Günümüzde gelişmiş teknoloji ve etkin antibiyoterapiye rağmen febril nötropeni ilişkili majör komplikasyonların (hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği vb.) oranı yaklaşık %25-30'a, mortalite

değişken olmakla birlikte %11'e kadar çıkmaktadır (3,4). Febril nötropeni hastalarında sürecin sonlanım şekli ve mortalite durumunu önceden belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Hastaya ait, klinik ve laboratuvar özellikler incelenerek pek çok skor ve puanlama sistemleri geliştirilmiştir.

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine febril nötropeni tanısı alarak yatan hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyöz etiyolojilerin ve prognostik faktörlerin irdelenmesi amaçlanmıştır.



2.

GENEL BİLGİLER

2.1 FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI

2.1.1 Ateş

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği' nin (*Infectious Diseases Society of America* [IDSA]) 2010 yılı kılavuzuna göre ateş oral ölçümde tek bir vücut sıcaklığının $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) olması veya en az bir saat boyunca sürekli olarak $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) düzeyinde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır.

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin (*European Society for Medical Oncology* [ESMO]) 2016 yılı klavuzuna göre ise ateş, ağız yolu ile ölçülen vücut sıcaklığının bir defa $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi veya iki saat içinde ardışık iki ölçümde vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmıştır (5).

Koltuk altından yapılan vücut sıcaklığı ölçümleri, gerçek vücut sıcaklığını yansıtmayabileceğinden kullanılması önerilmemektedir. Nötropeni sırasında kolonize olan mikroorganizmaların travma ile mukozaya invazyonunun olmaması için rektal vücut sıcaklığı ölçümü de önerilmemektedir (1).

2.1.2 Nötropeni

IDSA 2010 yılı kılavuzuna göre nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) <500 hücre/ mm^3 veya takip eden 48 saat boyunca 500 hücre/ mm^3 'ün altına inmesi beklenen durum olarak tanımlanmıştır. Derin nötropeni ise MNS'nin <100 hücre/ mm^3 olmasıdır. Derin nötropeni durumunda periferik kan yayması ile teyit etmek gerekir (1).

2.2 NÖTROPENİK ATEŞ SENDROMLARI

Uluslararası İmmüdüşkün Konak Topluluğu (*International Immunocompromised Host Society* [ICHS]) tarafından 1990 yılında yayınlanan bildiride nötropenik ateş sendromları üç kategoride toplanmıştır (6). Günümüzde halen kılavuzlar tarafından mevcut bu gruplandırma kullanılmaktadır.

2.2.1 Nedeni Bilinmeyen Ateş

Febril nötropeni tanısı almış ancak klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanmayan hastalar için kullanılan bir tanımdır. Bu hastalarda izole ateş yakınması mevcuttur (7,8).

2.2.2 Klinik Olarak Kanıtlanmış Ateş

Febril nötropeni hastalarında klinik olarak tanı almış ancak mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar için kullanılan tanımlamadır (7,8). Balgam örneğinde etkenin gösterilemediği pnömoni veya yumuşak doku enfeksiyonu örnek olarak gösterilebilir.

2.2.3 Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Ateş

Klinik olarak odak saptanamamış kan kültür pozitifliği olan veya kan kültür üremesi olsun ya da olmasın klinik odak ile ilgili bölgede mikrobiyolojik etkenin gösterildiği enfeksiyonlardır (7,8).

2.3 FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYÖZ NEDENLER

Febril nötropeni ataklarının ancak %20-30'unda enfeksiyon odağı saptanabilmektedir. Genellikle enfeksiyonun tek kaynağı, hastaların %10-15'inde belgelenmiş bakteremidir. Hastaların %40'ında ise herhangi bir odak saptanamamaktadır (1). Saptanan enfeksiyöz etkenlerin yaklaşık %80'inin endojen flora kaynaklı olduğu düşünülmektedir (9). Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmış hastalarda bakteriyel etkenler ön plandadır.

2.3.1 Bakteriyel Patojenler

Hematolojik maligniteli hastalarda uzamış (> 7 gün) ve derin ($MNS < 100 \text{ hücre/mm}^3$) nötropeni bakteremi riskini arttırmaktadır. Bakteriler febril nötropeni hastalarında saptanan en sık enfeksiyöz nedendir (10). Gram negatif basiller, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, 1980'lere kadar nötropenik hastalarda en sık tanımlanan patojenlerdi (11). İlerleyen yıllarda Gram pozitif bakteriler yaygın patojenler olarak saptandı (12,13). Bu durum SVK gibi cilt florasına yapılan invaziv işlemlerin artması ile ilişkili olabilir. Sık görülen Gram pozitif etkenler arasında

Staphylococcus epidermidis (en sık), *Staphylococcus aureus* ve streptokoklar bulunur (14). Günümüzde *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisi sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Genişletilemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenem direnci gibi çok ilaca dirençli Gram negatif etkenlerin artması beraberinde tedavide zorluğu ve mortalitede artışı getirdi (16). Anaerob bakteriler etken olarak pek karşımıza çıkmamaktadır. Ancak tiflit, intraabdominal enfeksiyon, perirektal selülit ve periodontal abse durumlarında etken olarak akılda bulundurulmalıdır.

2.3.2 Fungal Patojenler

Fungal etkenler yüksek riskli febril nötropeni hastalarında daha çok karşımıza çıkmaktadır. İlk febril nötropeni atağından çok kalıcı veya tekrarlayan nötropenik ataklarda karşımıza çıkmaktadır. Uzamış (> 7 gün) ve derin ($MNS < 100 \text{ hücre/mm}^3$) nötropeni, steroid kullanımı, çoklu antibiyoterapi kullanımı, total parenteral nütrisyon (TPN), santral venöz kateter varlığı durumlarında fungal enfeksiyon riski artmaktadır (1). Fungal enfeksiyonlarda en sık saptanan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. *Candida albicans*, kandidemilerde en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavide ve profilaksiste flukonazol kullanılması günümüzde non- *albicans* *Candida* türlerinde artışa neden olmuştur. *Candida* türleri sıklıkla gastrointestinal kolonizasyon sonrası translokasyon ile enfeksiyon oluşturmaktadır. *Aspergillus* türleri ise sporların inhalasyonu ile hastalık oluşturmaktadır. En sık saptanan türü *Aspergillus fumigatus*'tur. *Aspergillus* gibi küf mantarları sıklıkla iki haftayı geçmiş nötropeni sürelerinde akciğer ve sinüslerde enfeksiyona neden olarak mortal seyir göstermektedir (1). Mukormikoz türleri sıklıkla diabetes mellitus (DM), uzun süreli steroid kullanımı durumunda karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla rino-orbital-serebral tutulum yapar ve ciddi mortalite ile seyreder.

2.3.3 Viral Patojenler

Özellikle herpes virüsler yüksek riskli febril nötropeni hastalarında karşımıza çıkmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV) solid organ transplant hastalarında sıklıkla karşılaştığımız viral etkenlerdendir. Hematolojik maligniteli hastalarda CMV ile ilişkili enfeksiyonlar sıklıkla kök hücre nakilli hastalarda görülmektedir.

2.4 FEBRİL NÖTROPENİDE TANI

2.4.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez alırken hastaların komorbid hastalık durumu, hastaneye yatış öyküsü, daha önce kullanılan antibiyotikler, eski kültür üremeleri sorgulanmalıdır. Nötropenik hastalarda enflamasyon bulguları genellikle olmaz veya silik seyirli olur (1). Yumuşak doku enfeksiyonu durumunda kızarıklık, ödem ağrı olmayabilir veya pnömoni durumunda pürülan balgam, akciğer direk grafide infiltrasyon bulgusu olmayabilir. Nötropenik hastalarda ateş alttaki enfeksiyonun tek bulgusu olabilir (5). Vücut sıcaklığı ölçümü oral yolla yapılmalıdır. Tedavi öncesi detaylı fizik muayene yapılmalıdır (17). Bu hastalarda özellikle santral venöz kateter veya port çıkış yeri, kemik iliği aspirasyon bölgeleri detaylı incelenmelidir. Orofarenks bakışı, dental enfeksiyon, abse ve mukozit açısından detaylı değerlendirilmelidir. Ayrıca anal muayene bu hastalarda özellikle yapılmalıdır. Sıklıkla muayene sırasında anal bölge gözden kaçmaktadır. Hastalarda yeni gelişecek semptom veya muayene bulgularının gözden kaçmaması için günlük olarak değerlendirilmelidir.

2.4.2 Laboratuvar

Laboratuvar testleri trombosit ve formül lökosit sayımı dahil tam kan sayımı, üre, kreatinin, kan elektrolitleri, bilirubin, karaciğer transaminaz enzimlerini içermelidir. Bu testlerin takibi ek durum yok ise üç günde bir yapılmalıdır (1). C-reaktif protein (CRP), IL-6, prokalsitonin gibi enfeksiyon belirteçlerinin febril nötropeni hastalarında rutin pratikte kullanımı ile ilgili veriler yeterli bulunmamaktadır (1,18-20). CRP enfeksiyon dışı durumlarda da yükselebildiği ve yarı ömrü uzun olduğu için enfeksiyon tanı ve takibi açısından duyarlılığı düşüktür (21). Prokalsitonin ise özellikle enfeksiyona özgü olup bakteremi ve sepsiste belirgin artış göstermektedir. Bakteremide fungemiye göre ve Gram negatif enfeksiyonlarda ise Gram pozitif enfeksiyonlara göre daha yüksek seyrettiği gösterilmiş (22).

Galaktomannan antijeni ve beta-D gluklan mantar enfeksiyonları tanısında kullanılan belirteçlerdir. Beta- D gluklan tek bir mantar grubuna özgü olmayıp *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* ve *Trichosporon* spp. duvar yapısında bulunmaktadır. Beta-D gluklan için test pozitiflik eşik değeri belirsizdir (23). Test pozitiflik eşik değerinin belirsiz olması ve türe özgü olmayıp birçok mantar grubunda bulunması

kullanımını sınırlandırmıştır (23). Ancak beta-D glukon negatifliği anlamlı kabul edilebilir. Özellikle uzamış ve derin nötropenide *Aspergillus* türlerine bağlı pnömoniler sık görülmektedir. Galaktomannan antijeni *Aspergillus* duvar yapısında mevcut olup tanıda kullanılmaktadır. Galaktomannan antijeni sadece plazmada değil bronkoalveoler lavaj (BAL), beyin omirilik sıvısı (BOS) ve idrarda da çalışlabilmektedir. Amerika Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından serumda galaktomannan antijeninin eşik değeri > 0.5 ng/mL olacak şekilde onaylanmıştır. Ancak bazı gıdalar ve piperasilin-tazobaktam gibi bazı antibiyotiklerle yalancı pozitiflik veya anti-fungal profilaksi ile yalancı negatiflik görülmektedir (24). Bu nedenle testin bir defa pozitifliği değil de 2-3 gün ara ile alınan testlerde pozitifliğin devam etmesi veya $>0,7$ ng/mL olması anlamlıdır (25). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu ve Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu'nun 2020 yılında yayınlanan makalesinde serum eşik değeri ≥ 1 ng/mL önerilmiştir (26).

2.4.3 Mikrobiyoloji

Febril nötropeni hastalarında antibiyoterapi başlamadan önce periferik kan kültürü, varsa kateter kan kültürü rutin olarak alınmalıdır. SVK mevcut ise kültür için her lümeninden kan alınmalıdır. Her ateş yüksekliğinde kan kültürü tekrarlanmalıdır. Kan kültürü iki set (her bir set bir adet aerob ve bir adet anaerob şişeden oluşur) ve her bir set en az 20 ml olacak şekilde alınmalıdır. İki set kan kültürü ile dolaşımdaki patojenlerin %80-90'ı saptanmaktadır (27,28). İdrar, dışkı, solunum yolu örneği, BOS veya deri kültürleri rutin alınmamalı, yakınma ve fizik muayene doğrultusunda alınmalıdır (17). İshal yakınması olan hastada gaita kültürü dışında *Clostridium difficile* toksini bakılmalıdır.

2.4.4 Radyoloji

Aktif respiratuar yakınması olan her febril nötropeni hastasında akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. IDSA kılavuzunda akciğer direk grafisi (PAAG) önerilmektedir (1). Ancak febril nötropeni hastalarında nötropeniden dolayı bulguların silik olabileceği ve röntgene yansımayacağı bu nedenle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) kullanılması önerilmektedir (29). Bu nedenle düşük riskli hastalarda PAAG, yüksek riskli hastalarda YÇBT önerilmektedir (29).

Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans ve diğer bölgelere ait bilgisayarlı tomografi (BT) klinik açıdan gereklilik var ise kullanılmalıdır. Tiflitis özellikle ileo-çekal bölgede barsak duvarının tüm katlarının enflamasyonudur. İshal, karın ağrısı ve ateş varlığında düşünülmelidir. Batın BT veya batın USG’de barsak duvar kalınlığında artışın gösterilmesi tanı koydurucudur.

2.5 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA RİSK DEĞERLENDİRME

Febril nütropeni hastalarında ilk olarak enfeksiyon risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk durumuna göre hastanın alacağı antibiyoterapinin şekli (oral veya intra venöz (IV)), nerede alacağı (ayaktan veya hastaneye yatarak), süresi gibi tedaviye yaklaşımı belirlemektedir (1,5). Hastalar IDSA kılavuzuna göre yüksek ve düşük riskli olarak iki grupta tanımlanmaktadır. Yüksek riskli hastalar;

- 7 günden fazla sürmesi beklenen derin nütropeni ($MNS \leq 100$ hücre/ mm^3) olması
- Aşağıda belirtilen komorbid durumlardan birinin varlığı
 - ✓ Hemodinamik bozukluk
 - ✓ Şiddetli oral veya gastrointestinal mukozit (yutmayı engelleyen ve şiddetli ishal yapan)
 - ✓ Bulantı- kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomların olması
 - ✓ Yeni gelişen mental durumda bozulma
 - ✓ İntravasküler kateter enfeksiyonunun olması
 - ✓ Altta yatan kronik akciğer hastalığının olması, hipoksi veya yeni akciğer infiltrasyonu
 - Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz enzimlerinin normalin 5 katı ve üzeri olması) veya böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 mL/dk olması) bulgularının olması (1).

IDSA kılavuzunda ayrıca uzamış nütropeni beklentisi olan indüksiyon kemoterapisi altındaki Akut myeloid lösemi (AML) hastalarının da yüksek riskli kabul edilmesi önerilmiştir (1).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network* [NCCN])’ye göre;

- Febril nötropeni atağı sırasında hastanede yatan hasta olma
- Son 2 ay içerisinde alemtuzumab kullanımı
- Evre 3 veya 4 mukozit varlığı
- Ciddi tıbbi komorbidite veya klinik olarak instabil olma
- Kontrolsüz, progresif malignite varlığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz enzimlerinin normalin 5 katı ve üzerinde olması) veya böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi<30 mL/dk) olması
- “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC) skoru <21 olması

Hastalarda yukarıdaki özelliklerden birinin olması yüksek riskli sayılmaktadır (16).

MASCC risk skorlaması 2000 yılından itibaren febril nötropeni hastalarında kullanılmaktadır (30). MASCC skoru parametreleri Tablo 2.1’de verilmiştir. MASCC skoruna göre maksimum puan 26 olup, 21 puan ve üzeri düşük riskli, 21 puan altı yüksek riskli kabul edilmektedir. MASCC skoru ≥ 21 olan hastaların ayaktan oral antibiyoterapi ile takibinin etkin ve güvenilir olacağı düşünülmektedir (31). MASCC skoru %95 duyarlılık, %95 özgüllük, %98 pozitif prediktif değerlerle yüksek ve düşük riskli hastayı tanımlamaktadır (3).

Tablo 2.1 MASCC Risk Skorlaması

Özellik	Puan
Febril nötropeni semptomları	
• Semptom yok veya hafif	5
• Orta derece semptom	3
• Ağır derece semptom	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı<90mmHg)	5
KOAH* olmaması	4
Solid tümör olması veya fungal enfeksiyon geçmişi olmayan hematolojik malignite	4
Parenteral sıvı gerektirecek dehidratasyonun olmaması	3
Ayaktan hasta	3
Yaş <60	2
*Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	

Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi “*The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*” (CISNE) febril nötropeni hastalarında komplikasyon riskini belirlemek

için yapılmış bir skorlama sistemidir (32). Alınacak maksimum puan 8 olup hastalar skorlamaya göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2). CISNE skorunun özgüllüğü %78, duyarlılığı %77 ve negatif prediktif değeri %95 tir (3).

Tablo 2.2 CISNE Risk Skorlaması

Özellik	Puan
ECOG performans durumu ≥ 2	2
KOAH varlığı	1
Kronik kardiyovasküler hastalık	1
Mukozit derecesi ≥ 2	1
Monosit $<200 /\mu\text{L}$	1
Stres kaynaklı hiperglisemi	2
0 puan düşük risk, 1-2 puan orta risk, 3 ve üzeri yüksek risk	

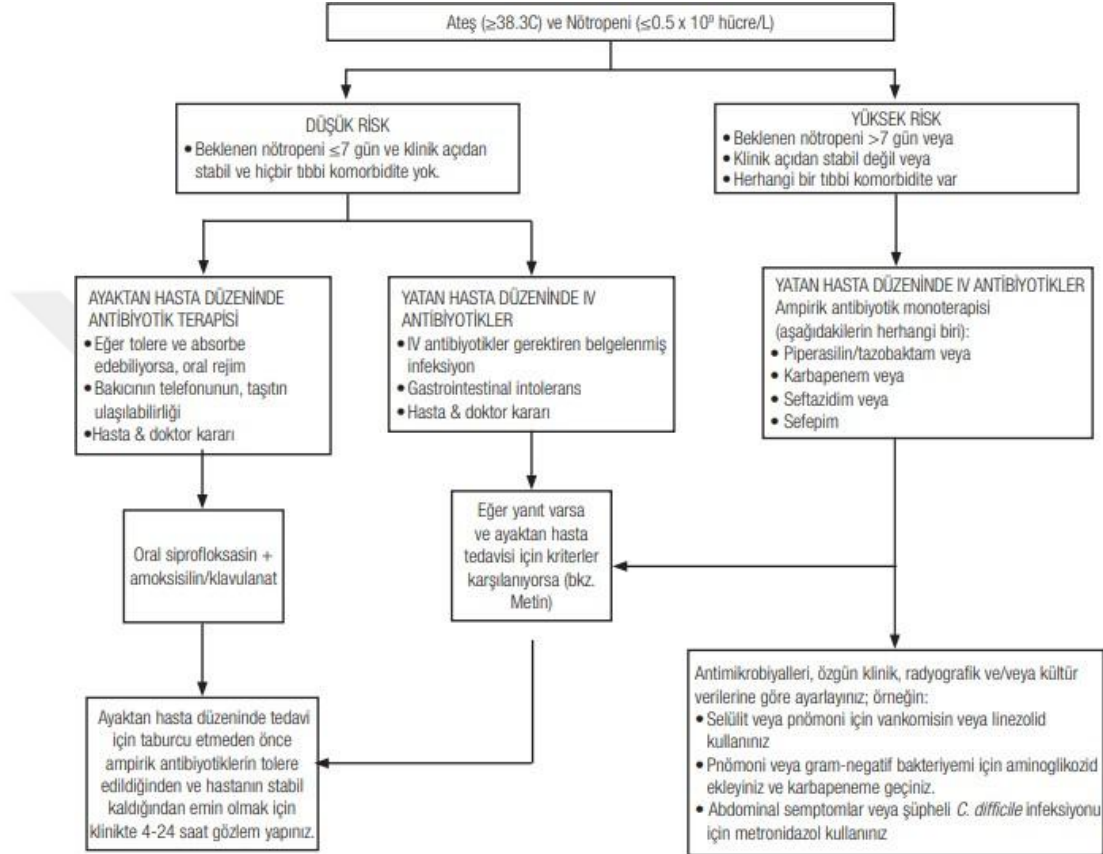
Düşük riskli hastalar;

MASCC skoru ≥ 21 olan, 7 gün içerisinde nötropenin düzelmesi beklenen, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan, ek tıbbi komorbiditesi olmayan hasta grubunu tanımlar. Bu hastalar içerisinde; oral alımı mevcut, hastaneye ulaşım sorunu olmayan ve tedavi uyumu tam olanlar evde oral tedavi ile izlenebilir. Yüksek riskli hastaların hastaneye yatarak IV tedavi alması önerilmektedir (1).

2.6 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA TEDAVİ

Nötropenik hastalarda nötrofil aracılı enflamasyon yanıt olmayacağı için ateş bazen enfeksiyonun tek bulgusudur. Bu hastalarda enfeksiyon hızlı seyirli olup sepsis ve septik şoka gidiş erken fark edilemeyebilir. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateş, acil tıbbi müdahale gerektiren bir durumdur. Febril nötropenide enfeksiyöz patolojiler düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotik ilk 60 dakika içerisinde başlanmalıdır. Ancak febril nötropeni atağında sadece %23 hastada bakteremi saptanmıştır (1). Bakteremilerin yaklaşık %57'si Gram pozitif etkenlerdir. Gram pozitif etkenler baskın olmasına rağmen Gram negatif etkenlere bağlı mortalite daha yüksek görülmektedir (%5'e karşı %18) (33). Geçmişte *P. aeruginosa*'ya bağlı yüksek ölüm oranları olması nedeniyle seçilecek ampirik antibiyoterapinin *P. aeruginosa* 'yı kapsamaması önerilmektedir. Günümüzde antibiyoterapiye dirençli mikroorganizmalarda artış olması tedavide zorluklara neden olmaktadır (34,35). Ampirik antibiyoterapinin

seçimi yerel hatta bireysel kolonizasyon verileri doğrultusunda yapılmalıdır. Kan kültür sonuçlarına göre antibiyoterapi revizyonu yapılmalıdır. Febril nötropeni hastasında ilk olarak risk durumu belirlenmelidir. IDSA kılavuzuna göre risk durumuna göre hastaya yaklaşım Şekil 2.1’de gösterilmiştir (1).



Şekil 2.1 IDSA Kılavuzuna Göre Düşük ve Yüksek Riskli Hastaya Yaklaşım

2.6.1 Düşük Riskli Hastada Tedavi

Düşük riskli febril nötropeni hastalarında ciddi tıbbi komplikasyon oranı %6'nın, mortalite oranı ise %1'in altında olduğu öngörülmektedir (5). Düşük riskli febril nötropeni hastalarına oral antibiyoterapiyle tedavi uygulanabilir (36,37). Hastalar ilk dozdan sonra en az 4 saat hastanede gözlenmeli, genel durumda bozulma olmaz ise oral tedavi ile taburculuk kararı alınmalıdır (1). İlk tercih edilecek tedavi siprofloksasin ile amoksisilin-klavulanatın kombinasyonudur. Ayrıca levofloksasin anti-psödomonal etkinliği olması nedeniyle oral tedavide bir seçenektir (38). Levofloksasin monoterapisinin anti-psödomonal etkinliği için yüksek doz olan 750 mg

dozda kullanılması önerilmektedir (39). Moksifloksasin monoterapide kullanılacak seçenekler arasındadır ancak anti-psödomonal etkinliği siprofloksasin ve levofloksasine göre daha düşüktür. Penisilin allerjisi mevcut ise amoksisilin-klavulanat yerine klindamisin tercih edilebilir. Hastalar evden yakın takip edilmelidir. Ateş yanıtı alınamayan veya klinik olarak kötüleşme saptanan hastalar hastaneye yatırılarak IV antibiyoterapi ile tedavi edilmelidir.

2.6.2 Yüksek Riskli Hastada Tedavi

Yüksek riskli febril nötropeni hastaları hastaneye yatırılarak IV ampirik antibiyoterapi tedavisini almalıdır. Sefepim, imipenem-silastatin, meropenem veya piperasilin-tazobaktam gibi bir anti-psödomonal beta-laktam ajanı ile monoterapi ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Seftazidimin artan Gram negatif direnç ve düşük Gram pozitif etkinliği nedeniyle monoterapide kullanılması önerilmemektedir (40). Beta-laktam grubu antibiyotikler aminoglikozid ile kombine edilerek kullanılabilir. Kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (41). Ayrıca kombinasyon tedavisinde daha çok yan etki görülmektedir. Karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerin artışı ile imipenem veya meropeneme dirençli enfeksiyonlar görülmektedir. Bu mikroorganizmaların tedavisinde kombinasyon tedavisi ve kolistin, tigesiklin gibi antibiyotikler kullanılabilir.

2.6.3 Gram Pozitif Etkin Tedavi

Dirençli Gram pozitif etkin antibiyoterapilerden glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin) sıklıkla kullanılmakla birlikte linezolid ve daptomisin de bazı durumlarda tercih edilmektedir. Gram pozitif etkin antibiyotiklerin başlangıç tedavisinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (42). Başlangıç ampirik tedavide Gram pozitif etkin antibiyotik kullanımının mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (42). Ancak;

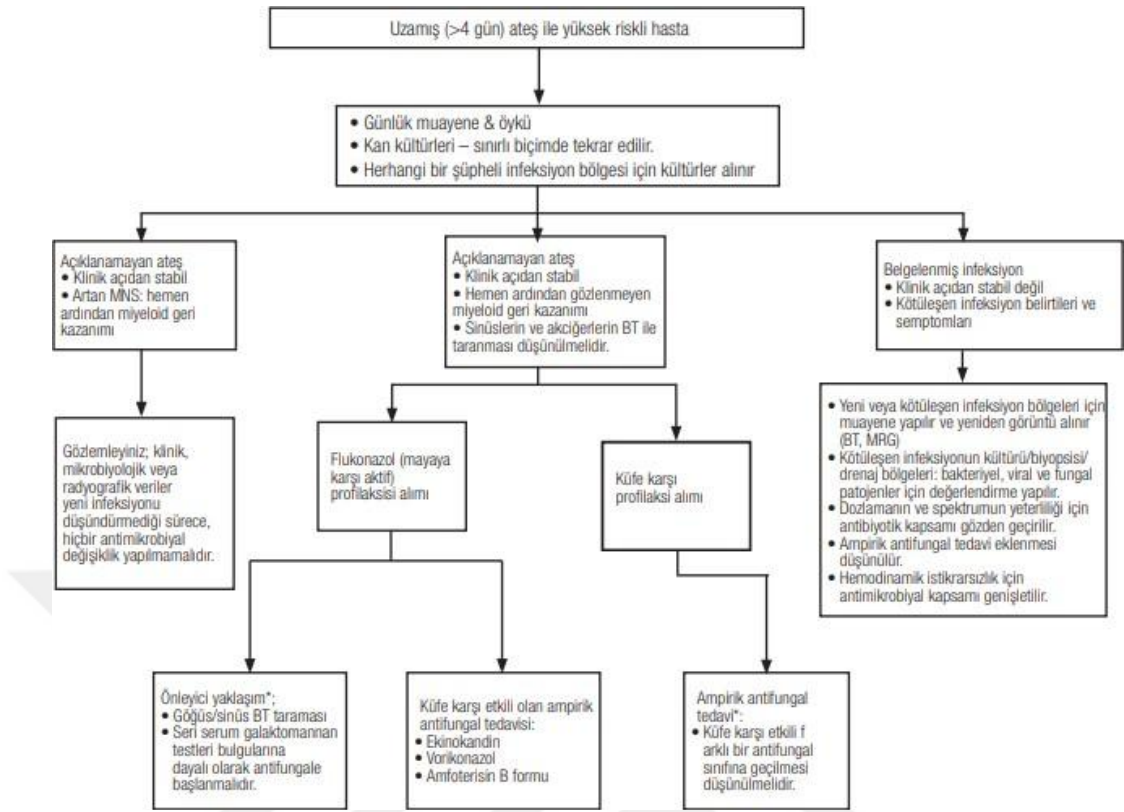
- Hemodinamik bozukluk veya ağır sepsis
- Radyolojik olarak gösterilmiş pnömoni
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
- SVK enfeksiyon şüphesi
- Kan kültüründe Gram pozitif üreme olması

➤ Kinolon profilaksisi alan ve seftazidim ile tedavi gören hastada şiddetli mukozit varlığında başlangıç tedavisinde Gram pozitif etkili ilaçların eklenmesi önerilmektedir (1).

2.6.4 Anti-fungal Tedavi

Fungal enfeksiyonların (özellikle *Candida* ve *Aspergillus* spp) insidansı 7 günü geçen uzamış nötropeni durumunda artar (43). IDSA kılavuzuna göre inatçı veya tekrarlayan ateşi ve uzamış nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda 4.günden sonra tedaviye anti-fungal rejim eklenmesi önerilmektedir (Şekil 2.2). Bu yaklaşım ile yaklaşık %22-34 hastaya bir anti-fungal rejim başlanmış olup sadece %4 hastada invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır (44). Bundan dolayı preemptif yaklaşım ön plana çıkmıştır. Preemptif yaklaşım, mantar antijen testlerinin pozitifliği veya toraks BT’ de fungal enfeksiyon ile uyumlu infiltrasyon olması durumunda anti-fungal rejimin tedaviye eklenmesidir. Toraks BT’de halo bulgusu veya makro nodüller invaziv aspergilloz ile ilişkili en tipik bulgulardır.

Anti-fungal profilaksi almayan hastalarda, *Candida* türleri invaziv mantar enfeksiyonunun en olası nedenidir. Flukonazol profilaksisi alan febril nötropeni hastalarında *Aspergillus* spp. gibi küf mantarları veya flukonazole dirençli *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi *Candida* türleri sık görülmektedir. Aspergilloz (en yaygın invaziv küf enfeksiyonu), zigomikoz ve fusarioz gibi invaziv küf enfeksiyonları genellikle 10-15 günden uzun süren derin nötropenisi olan yüksek riskli febril nötropeni hastalarında etken olarak görülmektedir. Anti-fungal profilaksi alan hastaların tedavisinde farklı sınıf anti-fungal seçilmelidir. Azol profilaksisi almış hastalarda lipozomal amfoterisin B veya ekinokandin seçilebilir. Ekinokandin grubunun küf etkinliğinin az olması nedeniyle akciğer bulgusu olan hastalarda seçilmemesi önerilir.



Şekil 2.2 IDSA Kılavuzuna Göre Uzamış Ateşi Olan Yüksek Riskli Hastaya Yaklaşım

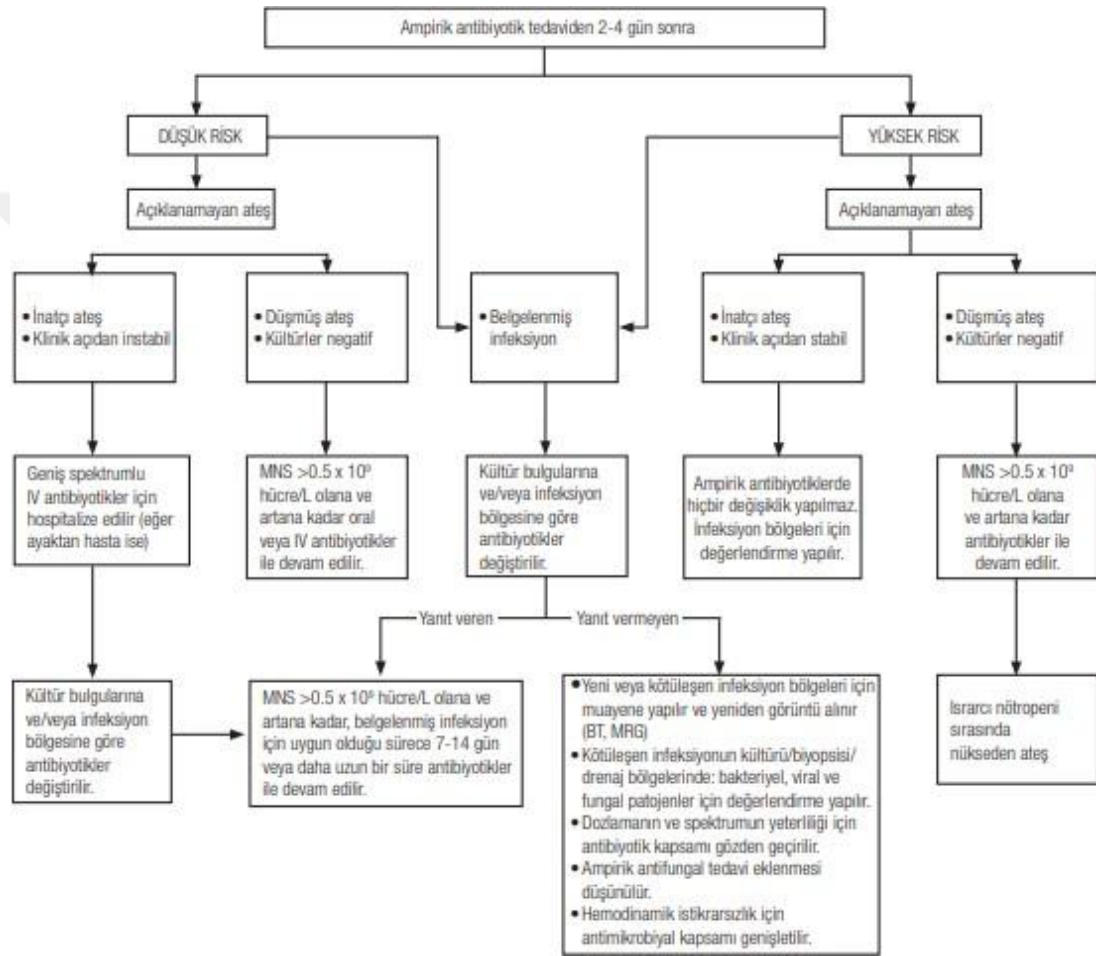
2.6.5 Tedavi Revizyonu

Ampirik antibiyoterapi sonrası hastalar 2-4. günde değerlendirilmelidir. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler tekrar değerlendirilir ve olası enfeksiyon odağı araştırılır. Klinik veya mikrobiyolojik olarak belirlenmiş enfeksiyon odağı var ise; bölgeye ve izole edilen organizmaların duyarlılık durumuna uygun olarak antibiyotik revize edilmelidir. Vankomisin veya başka bir Gram pozitif etkin antibiyoterapi başlangıç tedavisinde mevcut ise, Gram pozitif enfeksiyon kanıtı saptanmadığında kesilmelidir. IDSA kılavuzuna göre hastanın 2-4.gün değerlendirilmesinde hala ateş yüksekliği devam ediyorsa (Şekil 2.3);

1) Asemptomatik ve hemodinamik olarak stabil bir hastada inatçı ateş yeni antibiyotik eklemeleri veya değişiklikleri için bir neden değildir. Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya bir aminoglikozidin tedavi rejimine eklenmesi mikrobiyolojik olarak kanıt olmadığı sürece genellikle yararlı değildir. Düşük riskli hastalar 48 saat içinde ateş veya klinik yanıt alınmaz ise hastaneye yatırılarak yeniden değerlendirilmeli ve IV geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır.

2) Belirgin bir kaynağı olmayan dirençli ateşi devam eden hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, dirençli Gram negatif ve Gram pozitif etkenlerin yanı sıra anaerob etkenleri de kapsayacak şekilde tedavi rejimi genişletilmelidir.

3) Geniş spektrumlu antibiyotiklerle 4-7 günlük tedaviden sonra devam eden ateşi olan ve >10 gün süren uzun süreli nötropenisi olması beklenen yüksek riskli hastalarda ampirik küflere etkili bir anti-fungal rejim mevcut tedaviye eklenmelidir.



Şekil 2.3 IDSA Kılavuzuna Göre 2-4.Günde Değerlendirme

2.6.6 Tedavi Süresi

Enfeksiyöz bir ateş kaynağı tanımlanırsa, antibiyotiklere en azından spesifik bir enfeksiyon için belirtilen standart süre boyunca devam edilmelidir. Enfeksiyon odağı tanımlanamayan ve kültürlerde üreme olmayan, üç gün ateşsiz izlenmiş, klinik olarak stabil hastalarda $MNS \geq 500$ hücre/mikroL olana kadar antibiyoterapiye devam edilmelidir.

Düşük riskli hastalarda; tedavi sonrası üç gün ateşsiz izlem, klinik olarak stabil olması ve herhangi bir enfeksiyon odağı saptanamaması durumunda amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin oral rejimine geçilmesi önerilir. Ancak “European Conference on Infections in Leukemia” (ECIL) kılavuzuna göre genel durumu stabil hastalarda nötrofil sayısına bakmaksızın 48 saatten fazla ateşsiz ve 72 saatten fazla antibiyotik alıyorsa tedavi kesilmelidir (45). Ayrıca ECIL kılavuzuna göre kombinasyon tedavisi alan enfeksiyon odağı saptanamamış, genel durumu stabil hastalarda, 48 saatten fazla ateşsiz ve 72 saatten fazla antibiyotik alıyorsa, nötrofil sayısına bakılmaksızın kombinasyon tedavisinin kesilip beta-laktam rejimine geçilmesi önerilmektedir (45).

2.7 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA PROFİLAKSİ

Uzamış ve derin nötropeni (>7 gün boyunca MNS ≤ 100 hücre/mm³) olan yüksek riskli hastalarda profilaksi düşünülmelidir. Akut myeloid lösemi (AML), indüksiyon kemoterapisi alan myelodisplastik sendrom (MDS), allojenik kök hücre nakli (AKHN) hastaları yüksek riskli kabul edilmektedir (46).

Levofloksasin ve siprofloksasin eşdeğer olarak kabul edilse de oral mukozite bağlı invaziv viridans grubu streptokok enfeksiyonu riskinin arttığı durumlarda levofloksasin tercih edilmektedir (47-49). Yüksek riskli hastalarda kinolon profilaksisi, enfeksiyona bağlı mortaliteyi anlamlı düzeyde düşürmektedir (50).

Şiddetli oral ve/veya gastrointestinal mukozit gelişmesi beklenen, remisyon-indüksiyon veya kurtarma-indüksiyon kemoterapisi uygulanan akut lösemili hastalar için Candida enfeksiyonlarına karşı flukonazol profilaksi önerilmektedir (46). AML veya ileri MDS tanılı yoğun kemoterapi alan, uzamış ve derin nötropeni beklenen hastalar için invaziv küf mantarlarına yönelik posakonazol veya vorikonazol profilaksisi önerilmektedir. Beklenen nötropeni süresi 7 günden az ise anti-fungal profilaksi önerilmez.

AKHN veya lösemi indüksiyon tedavisi alan Herpes simpleks virüs (HSV) seropozitif hastalara asiklovir ile anti-viral profilaksi önerilmektedir.

2.7.1 Granülosit Koloni Stimülan Faktörleri (G-CSF)

Kemoterapi rejimine bağı febril nötropeni gelişme riski %20 ve üzerindeyse profilaktik G-CSF kullanımı yararlı olacaktır. G-CSF'in rutin kullanılmasının sağkalıma etkisi gösterilememiştir (51,52). G-CSF profilaksisi verilecekse kemoterapi tamamlanır tamamlanmaz başlanmalıdır. Febril nötropeni sırasında ise rutin olarak G-CSF kullanımının yararı yoktur. Bu nedenle rutin tedavide önerilmez.

2.8 FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA ÖNLEMLER

Hastanede enfeksiyon bulaşmasını önlemenin en etkili yolu el hijyenidir. Kök hücre nakilli hastalar tek kişilik özel odalara yerleştirilmelidir. AKHN hastalar >12 hava değişimi/saat ve HEPA filtrasyonu olan odalarda takip edilmelidir. Hastanede yatan nötropenik hastaların odalarında bitki, kuru veya taze çiçeklere izin verilmemelidir. Hastalara verilecek yemeklerin iyi pişmiş olması ve taze yiyeceklerin iyi yıkanmış olması gerekmektedir. Mukoziti olan hastalar için; ağzın steril su, normal salin veya sodyum bikarbonat çözeltileri ile günde 4-6 kez çalkalanması önerilmektedir. Yumuşak diş fırçaları ile günde en az iki kez dişlerini fırçalamalıdır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız geriye dönük (retrospektif) kohort çalışması olarak yapıldı.

3.1 HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine 01/01/2013- 31/12/2019 tarihleri arasında febril nötropeni tanısı alarak yatan hematolojik maligniteli tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (*Infectious Diseases Society of America* [IDSA]) 2010 yılı tanı ve tedavi rehberine göre tanımlandı. Kılavuz tanımına uygun olarak MNS 500 hücre/mm³'ün altında olan veya ANS 500-1000 hücre/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 hücre/mm³ 'ün altına düşmesi beklenen, oral tek sefer 38,3 °C ve üstü veya bir saat boyunca 38,0-38,2 °C arası ateş ölçümü olan hastalar febril nötropeni hastası olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ikinci febril nötropeni atağı, önceki atak ile arasında dört haftadan uzun süre olması ve nötropenin tamamen düzeliş herhangi bir enfeksiyonun devam etmemesi durumunda dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı, gebeler, dış merkezden nakil alınanlar veya dış merkeze nakil edilenler dahil edilmedi.

3.2 VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ

Mevcut kriterlere uyan 230 febril nötropeni atağı olan hastalar hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Hastaların; isim, yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, yatış süresi, enfeksiyon odağı olabilecek fizik muayene bulguları, bilinç durumu, vücut sıcaklığı, solunum sayısı, nabız, kan basıncı, oksijen saturasyonu, üriner kateter, santral venöz kateter veya port varlığı, parenteral nutrisyon desteği, mukozit varlığı kaydedildi. Takipne için solunum sayısının 24/dk'nın üzerinde oluşu, taşikardi için nabzın 100/dk'nın üzerinde oluşu, hipotansiyon için sistolik kan basıncı <100 mm/Hg oluşu, desaturasyon için parmak ucu saturasyon ölçümlerinde SpO₂ <93 olması kabul edildi.

Hastanın primer hematolojik malignitesi, son kemoterapi zamanı, profilaksi kullanımı, son 3 ayda hastane yatış, G-CSF kullanımı, steroid kullanımı, transfüzyon ihtiyacı incelendi. Laboratuvar verileri olarak; beyaz kan hücreleri, nötrofil, monosit,

trombosit, hemoglobin, açlık kan şekeri, kreatinin, karaciğer aminotransferaz enzimleri, bilirubin, albümin, CRP, prokalsitonin, INR, galaktomannan değerleri ve 48-72. saat CRP, prokalsitonin değerleri kaydedildi. Serum galaktomannan eşik değeri 2 defa 0,5 ng/mL ve üstü veya 1 defa 0,7 ng/mL pozitif kabul edildi. Mikrobiyolojik olarak alınan kültürlerdeki üreyen etkenler, bu etkenlerin duyarlılık durumu ve radyolojik görüntülemeleri incelendi. Hastaların yatış anındaki MASSC ve CISNE skorları hesaplandı. MASSC skoruna göre hastalar yüksek ve düşük riskli olarak tanımlandı. CISNE skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak tanımlandı. Hastalara başlanan antibiyoterapi rejimi, antibiyoterapi revizyon durumu, anti-fungal ve Gram pozitif etkin antibiyotik başlanma durumu ve zamanlaması, 48-72. saatteki ateş yanıtı, ikinci ateş atağı ve ateşli gün sayısı incelendi. İkinci ateş atağı olarak hastaların 48 saat ateşsiz dönem sonrası tekrar ateş yüksekliğinin olması kabul edildi. Hastalar mevcut veriler ile enfeksiyon odağı bulunamayan, klinik olarak saptanmış enfeksiyon odağı olan ve mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon kaynağı olan şeklinde üç grupta toplandı. Akciğer görüntülemesinde, mikrobiyolojik olarak etkenin saptanamadığı ancak radyolojik olarak veya selülit, anal abse gibi fizik muayene ile saptanan enfeksiyonlar klinik olarak saptanmış enfeksiyon olarak kabul edildi.

Hastalar kötü sonlanım açısından değerlendirildi. Yoğun bakım ihtiyacı olması veya mortalite gelişmesi kötü sonlanım kriteri olarak kabul edildi. Kötü sonlanım gelişen hastalarda yukarıda belirtilen özellikler incelendi. Sonuç olarak kötü sonlanım ile ilişkili olabilecek prognostik faktörler incelendi.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Normal dağılımın olup olmaması histogramlar ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin kötü sonlanım açısından karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Kötü sonlanımı etkileyen faktörler için tek değişkenli lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan değişkenler arasında, aynı zamanda klinik olarak da yoğun bakım

ihhtiyacı/mortalite (kötü sonlanım) üzerine etkili olabilecek değişkenler (cinsiyet, tansiyon, solunum sayısı, saturasyon, nabız, TPN kullanımı, idrar sondası varlığı, kateter port varlığı, akut böbrek yetmezliği, KCFT yüksekliği, transfüzyon, steroid kullanımı, G-CSF kullanımı, 7 günden uzun nötropeni ve febril nötropeni tipi) ile çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Model seçimi için geriye doğru eleme yöntemi (backward) kullanıldı. Son modeldeki değişkenler düzeltilmiş olasılıklar oranı (aOR) ve %95 güven aralıkları (%95 GA) ile ifade edildi. İstatistikler için R (versiyon 4.0.1) kullanıldı.



3 BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine 01/01/2013- 31/12/2019 tarihleri arasında tanı almış 170 hastanın 230 febril nötropeni atağı retrospektif olarak incelendi.

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER

Toplam 170 hastanın yaşı $59,7 \pm 14,8$ (20-87) yıl saptandı. Hastaların 73'ü (%42,9) 60 yaş altındayken, 97'si (%57,1) 60 yaş üstü saptandı. Hastaların 114'ü (%67,1) erkek, 56'sı (%32,9) kadındı.

Görülme sıklığına göre sırasıyla hastaların 66'sı (%38,8) Akut Myeloid Lösemi (AML), 46'sı (%27,0) Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), 13'ü (%7,6) MDS, 12'si (%7,0) Multiple Myelom (MM), 10'u (%5,9) Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), 9'u (%5,3) Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), 7'si (%4,2) Hodgkin Lenfoma (HL), 7'si (%4,2) Kronik Miyeloid Lösemi (KML) tanılıydı.

Hastaların 67'sinde (%39,4) ek hastalık bulunmamaktaydı. Ek hastalığı bulunan 103 (%60,6) hastanın 12'sinde (%7,0) üçten fazla komorbid hastalık saptandı. 60'ında (%35,3) Hipertansiyon (HT), 23'ünde (%13,5) Diabetes mellitus (DM), 17'sinde (%10,0) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), 14'ünde (%8,2) dislipidemi, 11'inde (%6,5) Koroner Arter Hastalığı (KAH), 9'unda (%5,3) Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), 9'unda (%5,3) astım tanısı mevcuttu.

Hastalar atak bazlı değerlendirildiğinde; toplam 230 febril nötropeni atağının yaş ortalaması $60,4 \pm 13,6$ yıl saptandı. Atakların 95'i (%41,3) 60 yaş altındayken, 135'i (%58,7) 60 yaş üstü saptandı. Febril nötropeni ataklarının 146'sı (%63,5) erkek, 84'ü (%36,5) kadındı.

Febril nötropeni ataklarının görülme sıklığına göre sırasıyla 93'ü (%40,4) AML, 63'ü (%27,4) NHL, 17'si (%7,4) MM, 16'sı (%7,0) MDS, 14'ü (%6,1) ALL, 12'si (%5,2) KLL, 8'i (%3,5) HL, 7'si (%3,0) KML tanılıydı.

Atakların 80'inde (%37,5) ek hastalık bulunmamaktaydı. Ek hastalığı bulunan 150 (%65,2) atağın 18'inde (%7,8) üçten fazla komorbid hastalık saptandı. 77'sinde (%33,5) HT, 31'inde (%13,5) DM, 26'sında (%11,3) KOAH, 18'inde (%7,8)

dislipidemi, 13'ünde (%5,6) KAH, 13'ünde (%5,6) KBH, 12'sinde (55,2) astım tanısı mevcuttu. Atakların demografik verileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Atakların Demografik Verileri

Özellik:	N=230 (%)
Yaş*	60,4 ± 13,6
60 yaş altı	95 (%41,3)
60 yaş üstü	135 (%58,7)
Cinsiyet	
Kadın	84 (%36,5)
Erkek	146 (%63,5)
Malignite türü	
AML	93 (%40,4)
NHL	63 (%27,4)
MM	17 (%7,4)
MDS	16 (%7,0)
ALL	14 (%6,1)
KLL	12 (%5,2)
HL	8 (%3,5)
KML	7 (%3,0)
Komorbidite**	
Komorbidite yok	80 (%37,5)
3'ten fazla komorbidite	18 (%7,8)
HT	77 (%33,5)
DM	31 (%13,5)
KOAH	26 (%11,3)
Dislipidemi	18 (%7,8)
KAH	13 (%5,6)
KBH	13 (%5,6)
Astım	12 (%5,2)

*ortalama±SS** Birden çok komorbiditeye sahip hasta mevcut

Son kemoterapi zamanı belirlenen 189 atağın kemoterapi sonrası ortalama 12,3 ±16,8 gün sonra ateş yüksekliği saptandı. Bunların 150'sinde (%65,2) son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Ortalama yatış süresi 25,2± 20,6 gündü. Atak sırasında 141 (%61,3) hastaya kan ve kan türünleri transfüzyonu yapıldı. Toplam 230 febril nötropeni atağının 49'u (%21,3) steroid tedavisi, 104'ü (%45,2) G-CSF alıyordu (Tablo 4.2).

Ortalama nötropeni süresi 10,8 ± 10,1 gün olarak hesaplandı. Takiplerinde atakların 118'inde (%51,3) uzamış (7 günden uzun), 102'sinde (%44,3) derin

(MNS<100'ün altında) nötropeni saptandı. Hastaların ateşli geçen gün süresi ortalama $3,1 \pm 2,4$ gün olarak hesaplandı. Hastaların 78'inde (%33,9) ikinci bir ateş atağı kaydedildi (Tablo 4.2).

Toplam 230 febril nötropeni atağının 59'u (%25,7) mortalite ile sonlandı. Tüm atakların 65'i (%28,3) kötü sonlanım olarak değerlendirdiğimiz mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı olarak sonuçlandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Febril Nötropeni Ataklarının Yatış Anı ve Takibindeki Klinik Özellikleri

Özellik	N=230 (%)
Yatış günü*	25,2± 20,6
Postkemoterapi gün sayısı*	12,3 ±16,8**
Transfüzyon	141 (%61,3)
Steroid	49 (%21,3)
G-CSF	104 (%45,2)
Nötropeni süresi *	10,8 ± 10,1
7 günden uzun nötropeni	118 (%51,3)
Derin (100'ün altında) nötropeni	102 (%44,3)
Son 3 ayda hastane yatışı	150 (%65,2)
Ateşli gün sayısı	3,1 ± 2,4
İkinci ateş atağı	78 (%33,9)
Mortalite	59 (%25,7)
Kötü sonlanım	65 (%28,3)

*ortalama±SS** N=189

4.2 BAŞVURU ANINDAKİ YAKINMALAR VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Başvuru anındaki yakınmalar incelendiğinde; febril nötropeni ataklarının 147'sinde (%63,9) ateş dışında ek yakınma saptanmadı. Ateş dışında ek yakınması olanların 30'unda (%13,0) öksürük, 19'unda (%8,3) balgam, 17'sinde (%7,4) ishal, 8'inde (%3,5) nefes darlığı, 7'sinde (%3,0) bulantı-kusma, 7'sinde (%3,0) dizüri, 6'sında (%2,6) karın ağrısı saptandı. Başvuru anındaki yakınmalar Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları

Başvuru yakınmaları	N =230 (%)
Ateş dışında ek semptom	
Yok	147 (%63,9)
Var	83 (%36,1)
Semptom*	
Öksürük	30 (%13,0)
Balgam	19 (%8,3)
İshal	17 (%7,4)
Nefes darlığı	8 (%3,5)
Bulantı-kusma	7 (%3,0)
Dizüri	7 (%3,0)
Karın ağrısı	6 (%2,6)
Diğer	11 (%4,8)

*Birden çok semptoma sahip hasta mevcut

Hastaların başlangıç vital bulguları incelendiğinde; 62'sinde (%27,0) taşikardi, 31'inde (%13,5) hipotansiyon, 15'inde (%6,5) takipne, 14'ünde (%6,1) desaturasyon, 3'ünde (%1,3) bilinç bulanıklığı mevcuttu. Ateş ortalama değeri 38,7°C ±0,5 olarak ölçüldü. Ayrıca hastaların 81'inde (%35,2) 48-72. saatte ateş yanıtı alınamadı. Hastaların vital bulguları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Yapılan fizik muayenede 12' sinde (%5,2) mukozit saptandı. Febril nötropeni atağının başında 20 (%8,7) hasta total parenteral nutrisyon (TPN) desteği almaktaydı. Hastaların 100'ünde (%43,5) üriner sonda, 84'ünde (%36,5) santral venöz kateter (SVK) vardı. Hastaların 50' sinde (%59,5) subklavian, 22'sinde (%26,2) port, 7'sinde (%8,3) juguler, 5'inde (%5,9) femoral kateter vardı (Tablo 4.5).

Tablo 4.4 Fizik Muayene Bulguları

Özellikler	N=230 (%)
Ateş*	38,7 °C ± 0,5
48-72.saat ateş	81 (%35,2)
Taşikardi	62 (%27,0)
Hipotansiyon	31 (%13,5)
Takipne	15 (%6,5)
Desaturasyon	14 (%6,1)
Bilinç bulanıklığı	3 (%1,3)
Mukozit	12 (%5,2)
TPN	20 (%8,7)
Üriner sonda	100 (%43,5)

*ortalama±SS

Tablo 4.5 Santral VenözKateter Özellikleri

Santral venözkateter	N=230 (%)
Var	84 (%36,5)
Yok	146 (%63,5)
SVK türü	N=84(%)
Subklavian	50 (%59,5)
Port	22 (%26,2)
Juguler	7 (%8,3)
Femoral	5 (%5,9)

4.3 LABORATUVAR VERİLERİ

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar parametreleri ortanca değeri; beyaz küre (BK) 600 hücre/mm³ (min 0,0-max 21600), MNS 100 hücre/mm³ (min 0,0-max 800), monosit 60,0 hücre/mm³ (min 0,0- max 7500), trombosit (PLT) 36000 hücre/mm³ (min 12000- max 614000), hemoglobin (HGB) 8,10g/dL (min 3,40- max 13,80) olarak saptandı. Biyokimya testlerinde; glikoz 118 mg/dL (min 65,0- max 370), kreatinin 1,00 mg/dL (min 0,4- max 8,9), ALT 17,5 U/L (min 2,0- max 998), AST 18,0 U/L (min 2,0- max 1500), albümin 3,1 g/L (min1,4- max 4,8), total bilirubin 1,0 mg/dL (min 0,1- max 19,0) saptandı. CRP 110 mg/L (min 1,8- max 470), prokalsitonin 0,37 ng/mL (min 0,01-max 100), INR 1,14 (min 0,8- max 2,0) bulundu. 48-72.saat CRP değeri 111 mg/L (min 5,1- max 552), prokalsitonin değeri 0,7 ng/mL (min 0,01- max 112) olarak ölçüldü (Tablo 4.6). Febril nütropeni atağı başında hastaların 34'ünde (%14,8) akut böbrek hastalığı (ABH), 19'unun (%8,3) karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış saptandı. 230 febril nütropeni atağın takiplerinde sadece 23'ünde (%10,0) galaktomannan pozitifliği görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar özellikleri	N=230 (min-max)
BK (hücre/mm ³)	600 (0,0-21600)
MNS (hücre/mm ³)	100 (0,0-800)
Monosit (hücre/mm ³)	60,0 (0,0-7500)
PLT (hücre/mm ³)	36000 (12000-614000)
HGB (g/dL)	8,1 (3,4-13,8)
Glikoz (mg/dL)	118 (65,0-370)
Kreatinin (mg/dL)	1,0 (0,4-8,9)
ALT (U/L)	17,5 (2,0-998)
AST (U/L)	18,0 (2,0-1500)
Albümin (g/L)	3,1 (1,4-4,8)
Total bilirubin (mg/dL)	1,0 (0,1-19,0)
INR	1,14 (0,8-2,0)
CRP (mg/L) **	110 (1,8-470)
Prokalsitonin (ng/mL) ***	0,37 (0,01-100)
48-72.saat CRP (mg/L) **	111 (5,1-552)
48-72.saat Prokalsitonin (ng/mL) ***	0,70 (0,01-112)
Galaktomannan pozitifliği*	23 (%10,0)
ABH*	34 (%14,8)
KCFT yüksekliği*	19 (%8,3)

*Değerler n (%) olarak belirtilmiştir. ** N=226 *** N=192

4.4 HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ MASCC VE CISNE SKORLARI

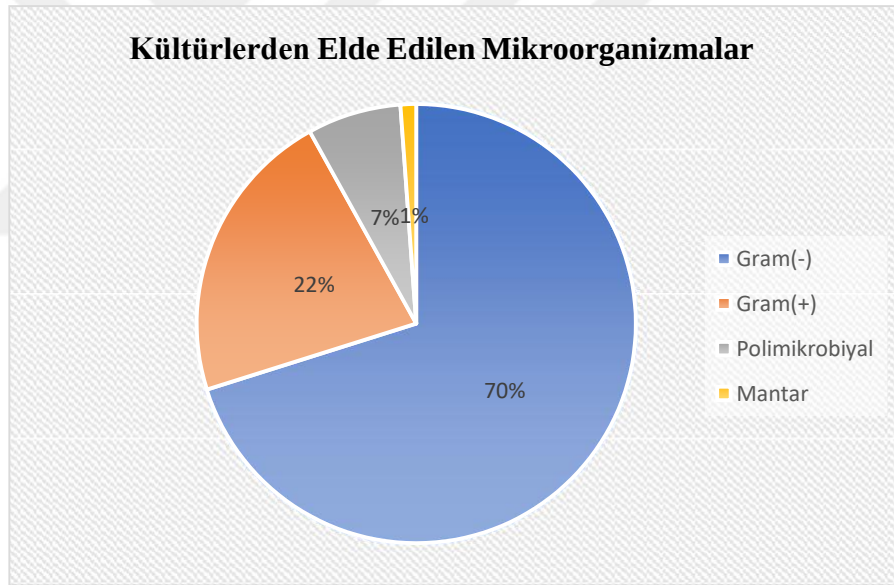
230 febril nötropeni atağının MASCC ve CISNE skorları hesaplandı. MASCC skoru 75 (%32,6) hastada 21 değerinin altında, 155 (%67,4) hastada 21 ve üstünde hesaplandı. CISNE skoru 51 (%22,2) hastada 0 puan ile düşük risk, 93 (%40,4) hastada 1 ve 2 puan ile orta risk, 86 (%37,4) hastada 3 ve üstü ile yüksek risk olarak hesaplandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Başvuru anındaki MASCC ve CISNE Skorları

Özellik	N=230 (%)
MASCC	
Düşük risk (≥ 21 puan)	155 (%67,4)
Yüksek risk (< 21 puan)	75 (%32,6)
CISNE	
Düşük risk (0 puan)	51 (%22,2)
Orta risk (1-2 puan)	93 (%40,4)
Yüksek risk (≥ 3 puan)	86 (%37,4)

4.5 MİKROBİYOLOJİK VERİLER

Febril nötropeni atakları sırasında alınan toplam kültürlerden 87 hastada anlamlı kabul edilen üreme saptandı. Bunların 61'inde (%70,1) Gram negatif, 19'unda (%21,8) Gram pozitif, 1'inde (%1,1) mantar, 6'sında (%6,9) polimikrobiyal (2'sinde Gram negatif ve mantar, 4'ünde Gram negatif ve Gram pozitif) üreme mevcut (Grafik 4.1). Üreyen etkenler incelendiğinde; 30'unda (%34,4) *Escherichia coli*, 19'unda (%21,8) *K. pneumoniae*, 11'inde (%12,6) *P. aeruginosa*, 9'unda (%10,3) koagülaz negatif stafilokok (KNS), 8'inde (%9,2) *Enterococcus* spp., 6'sında (%6,9) *Acinetobacter baumannii*, 6'sında (%6,9) *S. aureus*, 3'ünde (%3,4) *Candida* spp. 2'sinde (%2,3) *Aeromonas hydrophilia*, 1'inde (%1,1) *Proteus vulgaris*, 1'inde (%1,1) *Serratia marcescens*, 1'inde (%1,1) *Moraxella catarrhalis*, 1'inde (%1,1) *Salmonella* spp., 1'inde (%1,1) *Pantoea* spp.saptandı (Tablo 4.8).



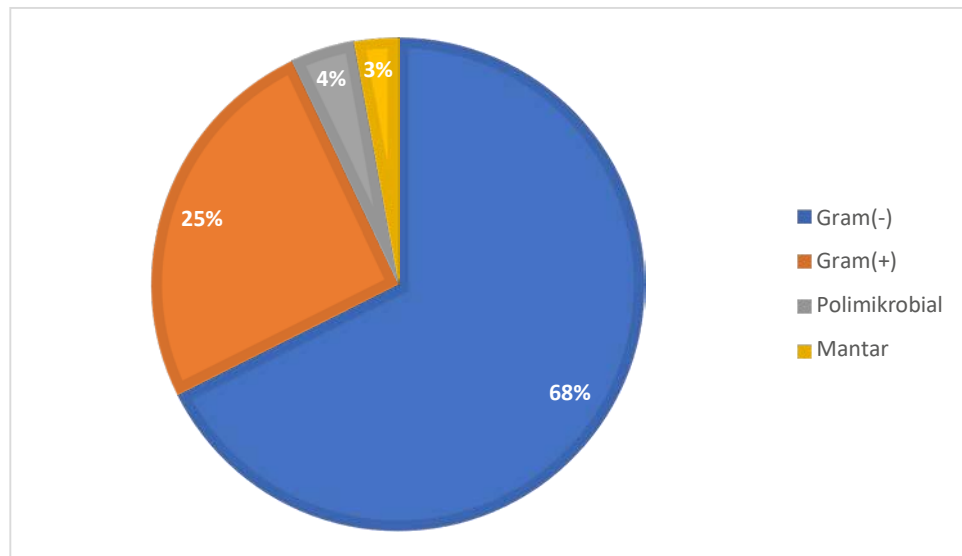
Grafik 4.1 Febril Nötropeni Ataklarında Alınan Kültürlerden Elde Edilen Mikroorganizmalar

Tablo 4.8 Febril Nötropeni Ataklarında Alınan Kültürlerden Elde Edilen Mikroorganizmalar

Etken*	N=87(%)
Gram (-)*	N=61(%)
<i>E.coli</i>	30 (%34,4)
<i>K. pneumoniae</i>	19 (%21,8)
<i>P. aeruginosa</i>	11 (%12,6)
<i>A. baumannii</i>	6 (%6,9)
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	2 (%2,3)
Diğer	4 (%4,6)
Gram (+)*	N=19(%)
KNS	9 (%10,3)
<i>Enterococcus</i> spp	8 (%9,2)
<i>S. aureus</i>	6 (%6,9)
Mantar *	
<i>Candida</i> spp	3 (%3,4)

*Birden fazla üreme olan kültürler mevcut

Febril nötropeni atakları kan kültürü üremeleri açısından değerlendirildiğinde atakların tamamında hastalardan kan kültürü alındığı saptandı. Alınan 230 kan kültürlerinden 71'inde (%30,9) anlamlı kabul edilen üreme saptandı, 159'unda (%69,1) üreme saptanmadı. Kan kültüründe üreme olan 71 atağın 62'sinde (%87,3) tek etken üremişken, 9'unda (%12,7) iki etken üredi. Atakların 48'inde (%67,6) Gram negatif, 18'inde (%25,4) Gram pozitif, 3'ünde (%4,2) polimikrobial (2'sinde Gram pozitif ve Gram negatif, 1'inde Gram negatif ve mantar), 2'sinde (%2,8) mantar üremesi tespit edildi (Grafik 4.2).



Grafik 4.2 Kan Kültür İzolatlarının Dağılımı

Kan kültüründe üreyen etkenler incelendiğinde; 20'sinde (%28,2) *E.coli*, 18'inde (%25,3) *K. pneumoniae*, 10'unda (%14,1) *P. aeruginosa*, 9'unda (%12,7) koagülaz negatif stafilokok (KNS), 5'inde (57,0) *S. aureus*, 5'inde (%7,0) *E. faecium*, 4'ünde (%5,6) *A. baumannii*, 2'sinde (%2,8) *Aeromonas hydrophilia*, 2'sinde (%2,8) *C. albicans*, 1'inde (%1,4) *C. tropicalis*, 1'inde (%1,4) *E. faecalis*, 1'inde (%1,4) *M.catarrhalis*, 1'inde (%1,4) *Salmonella* spp., 1'inde (%1,4) *Pantoea* spp. üremesi saptandı. Kan kültürlerinde üreyen 20 *E.coli*'nin 8'inde ESBL, 2'si karbapenem direnci saptandı. Toplam 16 *K. pneumoniae* 'nın 6'sında karbapenem direnci, 4'ünde ESBL, 2'sinde tüm ilaçlara direnç (PDR) saptandı. Kan kültürlerinde tespit edilen 10 *P. aeruginosa* 'da karbapenem veya beta-laktamaz inhibitör direnci tespit edilmedi. Gram pozitif etkenler incelendiğinde 9 KNS'nin 8'i metisilin dirençli (MRKNS), 5 *S. aureus*'un 1'ine metisilin direnci, 6 *Enterokok* spp.'de 3'ünde ampisilin direnci, 1'inde vankomisin direnci saptandı. Kan kültür üremeleri ve sık üreyenlerin direnç panelleri Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9 Kan kültüründe Üreyen Etkenler ve Direnç Durumu

	Etken*	N=71 (%)	Direnç	N(%)
Gram negatif	<i>E.coli</i>	20 (%28,2)	ESBL	8(%40)
			Karbapenem direnci	2(%10)
	<i>K. pneumoniae</i>	18 (%25,3)	ESBL	4(%22,2)
			Karbapenem direnci	6(%33,3)
			PDR	2(%11,1)
	<i>P. aeruginosa</i>	10 (%14,1)	ESBL/Karbapenem direnci	0(%0)
	<i>A. baumannii</i>	4 (%5,6)	Sadece kolistin duyarlı	4(%100)
Gram pozitif	KNS	9 (%12,7)	MRKNS	8(%88,9)
			MSKNS	1(%11,1)
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. faecium</i> 5(%7,0) <i>E. faecalis</i> 1(%1,4)	Ampisilin dirençli	3(%50)
			VRE	1(%16,6)
	<i>S. aureus</i>	5 (57,0)	MRSA	1(%20)
			MSSA	4(%80)
Mantar	<i>C. albicans</i>	2 (%2,8)		
	<i>C. tropicalis</i>	1 (%1,4)		

*9 kan kültüründe iki etken üredi

Febril nötropeni atağı sırasında kateteri olan hastaların 61'inden kateter kültürü alınmış olup, bunların 28'inde (%45,9) üreme tespit edildi. Üreyenlerin 8'inde (%28,6) KNS, 5'inde (%17,9) *E.coli*, 4'ünde (%14,3) *K. pneumoniae*, 4'ünde (%14,3) *A. baumannii*, 3'ünde (%10,7) *S. aureus*, 2'sinde (%7,1) *Enterococcus* spp., 1'inde (%3,6) *P. aeruginosa*, 1'inde (%3,6) *C. albicans* saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Kateter Kùltür Üremeleri

Etken	N=28 (%)
KNS	8 (%28,6)
<i>E.coli</i>	5 (%17,9)
<i>K. pneumoniae</i>	4 (%14,3)
<i>A. baumannii</i>	4 (%14,3)
<i>S. aureus</i>	3 (%10,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (%7,1)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%3,6)
<i>C. albicans</i>	1 (%3,6)

*2 idrar kùltüründe birden fazla etken tespit edildi

Toplam 230 febril nùtropeni atağının 224 tanesinden idrar kùltürü alındı. Alınan idrar kùltürlerinden 25'inde (%11,2) anlamlı üreme saptandı. İdrar kùltürlerinin 2'sinde iki etken, diğerlerinde tek etken izole edildi. İdrar kùltürlerinin 16'sında (%64) *E.coli*, 6'sında (%24) *K. pneumoniae*, 2'sinde (%8) *Enterococcus* spp., 1'inde (%4) *P. aeruginosa*, 1'inde (%4) *Proteus vulgaris*, 1'inde (%4) *Serratia marcescens* saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 İdrar Kùltür Üremeleri

Etken*	N=25 (%)
<i>E.coli</i>	16 (%64)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (%24)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (%8)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%4)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (%4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (%4)

Pnùmoni öntanısıyla 85 hastadan balgam kùltürü alındı. Bunların büyük kısmında anlamlı üreme olmayıp izolatların büyük kısmı ya kolonizasyon ya da normal flora olarak raporlandı. Sadece 3 (%3,5) hastada anlamlı üreme tespit edildi. Bunların ikisinde *K. pneumoniae*, birinde *P. aeruginosa* saptandı.

İshal yakınması olan 12 hastadan gaita kùltürü alınmış olup, hiçbirinde enteropatojen üreme saptanmadı. Ayrıca; bir hastanın omuz abse kùltüründe *S. aureus*, bir hastanın anal abse kùltüründe *E.coli* üremesi saptandı.

4.6 PROFİLAKSİ TEDAVİSİ

Toplam 230 febril nùtropeni atağının 151'i (%65,7) atak sırasında hiçbir profilaksi almamaktaydı. Hastaların 66'sı (%28,7) anti-fungal profilaksi almaktaydı.

Anti-fungal profilaksinin; 55'i (%23,9) posakonazol, 11'i (%4,8) flukonazol idi. Hastaların 36'sı (15,6) florokinolon, 16'sı (%6,9) trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMX) profilaksisi almaktaydı. Toplamda 18 (%7,8) hasta anti-viral profilaksi almaktaydı. Bu 18 hastanın 14'ü (%6,1) valasiklovir, 4'ü (%1,7) asiklovir kullanmaktaydı. Profilaksi rejimleri Tablo 4.12 de özetlenmiştir.

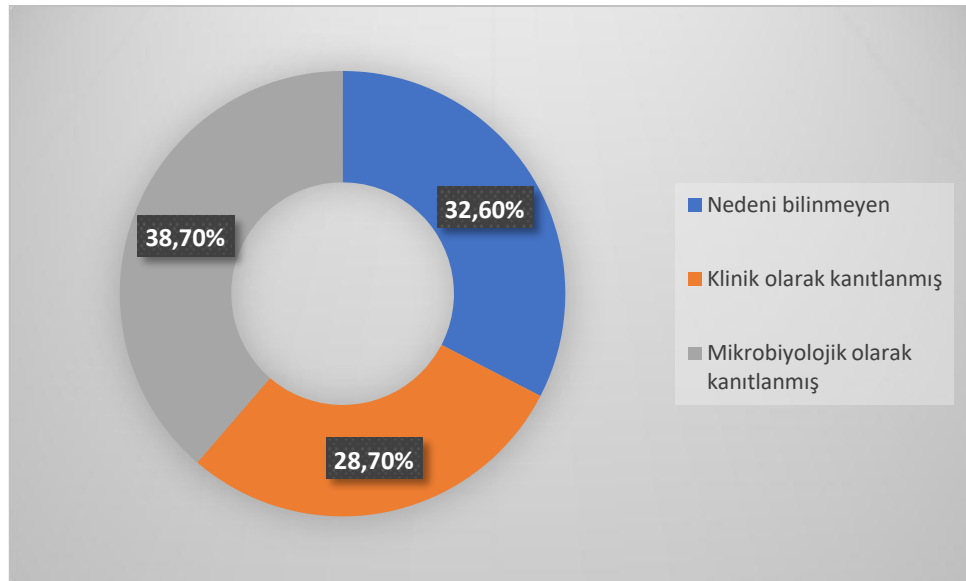
Tablo 4.12 Uygulanan Profilaksi Rejimleri

	Rejim	N=230 (%)
Anti-fungal profilaksi	Almıyor	164 (% 71,3)
	Posakonazol	55 (% 23,9)
	Flukonazol	11 (% 4,8)
Anti-bakteriyel profilaksi	Almıyor	178 (% 77,4)
	Siprofloksasin	36 (% 15,6)
	TMP-SMX	16 (% 6,9)
Anti-viral profilaksi	Almıyor	212 (% 92,2)
	Valasiklovir	14 (% 6,1)
	Asiklovir	4 (% 1,7)

4.7

HASTALARDA TANIMLANAN ATEŞ VE ENFEKSİYON ODAKLARI

Toplam 230 febril nötropeni atağı incelendiğinde; 75 (%32,6) hastada nedeni bilinmeyen ateş, 66 (%28,7) hastada klinik olarak kanıtlanmış ateş, 89 (%38,7) hastada mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş tespit edildi (Grafik 4.3).



Grafik 4.3 Hastalarda Ateş Odakları

Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış nötropenik ateş atak sayısı toplamda 155 (%67,4) olarak belirlendi. Bu hastaların 36'sinde birden fazla enfeksiyon tanısı mevcuttu. Hastalarda saptanan enfeksiyon odakları incelendiğinde; 85'inde (%54,8) pnömoni, 30'unda (%19,3) bakteremi, 29'unda (%18,7) kateter enfeksiyonu, 23'ünde (%14,8) idrar yolu enfeksiyonu, 7'sinde (%4,5) anal abse, 5'inde (%3,2) yumuşak doku enfeksiyonu, 5'inde (%3,2) intraabdominal enfeksiyon, 3'ünde (%1,9) fungemi, 1'inde (%0,6) enfektif endokardit, 1'inde (%0,6) parotidit, 1'inde (%0,6) omuz absesi, 1'inde (%0,6) fungal endoftalmit saptandı. Enfeksiyon odağı dağılımı Tablo 4.13'te özetlenmiştir.

Tablo 4.13 Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyon Odağı

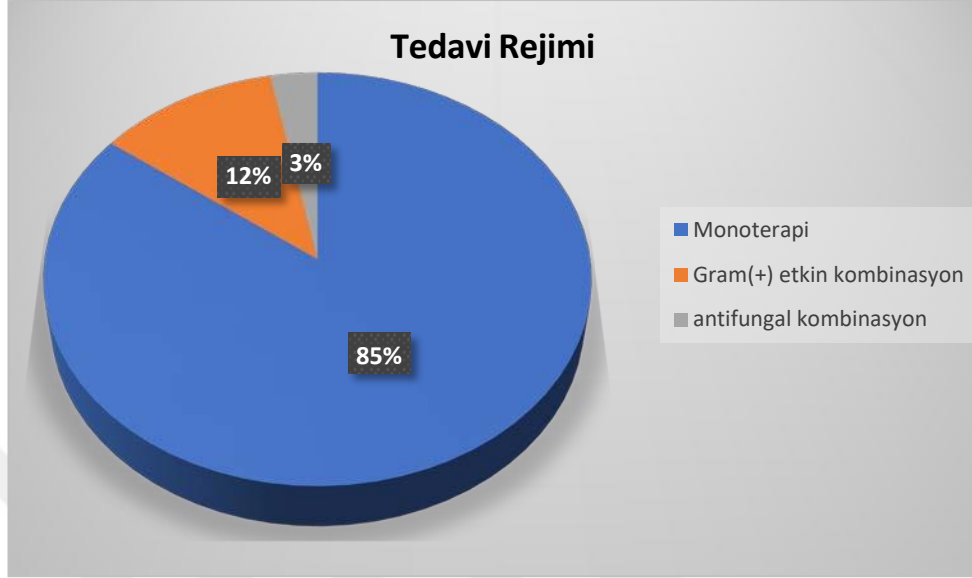
Enfeksiyon Odağı *	N=155 (%)
Pnömoni	85 (%54,8)
Bakteremi	30 (%19,3)
Kateter enfeksiyonu	29 (%18,7)
İdrar yolu enfeksiyonu	23 (%14,8)
Anal abse	7 (%4,5)
Yumuşak doku enfeksiyonu	5 (%3,2)
İntraabdominal enfeksiyon	5 (%3,2)
Fungemi	3 (%1,9)
Diğer	4 (%2,6)

*36 atakta birden fazla tanı mevcuttur

4.8 BAŞLANAN TEDAVİ REJİMİ

Febril nötropeni hastalarına başlanan ampirik antibiyoterapiler incelendiğinde; 230 atağın 196'sında (%85,2) monoterapi, 34'ünde (%14,8) kombinasyon tedavisi başlandı (Grafik 4.4). Monoterapi olarak 119'u (%51,7) piperasilin- tazobaktam, 46'sı (%20) meropenem, 13'ü (%5,6) imipenem, 11'i (%4,8) sefepim, 7'si (%3,0) seftazidim kullanıldı. Hastaların 27'sine (%11,7) anti-psödomonal rejime ek olarak Gram pozitif etkin antibiyotik de başlandı. Vankomisin en sık tercih edilen Gram pozitif etkin ajan olup 18 (%8,7) hastaya, teikoplanin ise 4 (%1,7) hastaya başlandı. Yedi (%3,0) hastaya başlangıç tedavisinde ampirik olarak anti-fungal rejim de eklenmişti. En sık kullanılan ampirik anti-fungal lipozomal amfoterisin B olup 5 (%2,2) hastaya başlanmıştır. En sık tercih edilen kombinasyon rejimlerinden meropenem ve vankomisin 8 (%3,5) hastaya, piperasilin-tazobaktam ve vankomisin 7

(%3,0) hastaya, meropenem ve teikoplanin 3 (%1,3) hastaya başlandı. Başlanan tedavi rejimleri Tablo 4.14’te belirtildi.



Grafik 4.4 Başlanan Tedavi Rejimleri

Tablo 4.14 Başlanan Tedavi Rejimleri

Tedavi rejimi	N=230 (%)
Monoterapi	196 (%85,2)
Piperasilin-tazobaktam	119 (%51,7)
Meropenem	46 (%20)
İmipenem	13 (%5,6)
Sefepim	11 (%4,8)
Seftazidim	7 (%3,0)
Kombinasyon	34 (%14,8)
Meropenem ve Vankomisin	8 (%3,5)
Piperasilin-tazobactam ve Vankomisin	7 (%3,0)
Meropenem ve Teikoplanin	3 (%1,3)

4.9 TEDAVİ REVİZYONU VE NEDENLERİ

Febril nötropeni hastaları tedavi revizyonu açısından değerlendirildiğinde; 230 atağın 137’sinde (%59,6) tedavi revizyonu yapıldığı görüldü. En sık tedavi revizyonu nedenleri; 68 (%49,6) hastada ateş yanıtı alınamaması, 30 (%21,9) hastada kültürde üreme olması, 28 (%20,4) hastada klinik kötüleşme, 16 (%11,7) hastada akut faz reaktanlarında (AFR) artış, 7 (%5,1) hastada fungal enfeksiyon düşünülmesiydi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Tedavi Revizyon Nedenleri

Nedenler*	N=137 (%)
Ateş yanıtı alınamaması	68 (%49,6)
Kültür üreme sonucuna göre	30 (%21,9)
Klinik kötüleşme	28 (%20,4)
AFR artışı	16 (%11,7)
Fungal enfeksiyon öntanısı	7 (%5,1)
Diğer	3 (%2,2)

*Bazı hastalarda birden fazla neden mevcut

Revizyon sonrası hastaların almış olduğu tedaviler incelendiğinde; 69'una (%30,0) anti-fungal rejim, 133'üne (%57,8) Gram pozitif etkin rejim eklendiği görüldü. Ortalama Gram pozitif etkin rejim ekleme zamanı $3,8 \pm 3,9$ gün, anti-fungal ekleme zamanı $7,1 \pm 5,6$ gün olarak hesaplandı.

4.10 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP VE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Febril nütropeni atakları kötü sonlanım açısından değerlendirildiğinde; atakların 65'inde (%28,3) kötü sonlanım kaydedildi. Kötü sonlanım gözlenen ve gözlenmeyen hastaların demografik verileri Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	p değeri
Yaş*	64,0 (54,0-69,0)	62,0 (52,0-71,0)	0,640
60 yaş altı	23 (%24,2)	72 (%75,8)	0,319
60 yaş üstü	42 (%31,1)	93 (%68,9)	
Cinsiyet			0,058
Kadın	17 (%20,2)	67 (%79,8)	
Erkek	48 (%32,9)	98 (%67,1)	
Malignite türü			0,144
AML+ALL+MDS	42 (%34,1)	81 (%65,9)	
NHL	11 (%17,5)	52 (%82,5)	
MM	6 (%35,3)	11 (%64,7)	
KLL	2 (%16,7)	10 (%83,3)	
HL	3 (%37,5)	5 (%62,5)	
KML	1 (%14,3)	6 (%85,7)	
Komorbidite			0,784
Yok	24 (%30,0)	56 (%70,0)	
Var	41 (%27,3)	109 (%72,7)	
Komorbidite Türü			1,000
HT	22 (%28,6)	55 (%71,4)	
DM	7 (%22,6)	24 (%77,4)	
KOAH	6 (%23,1)	20 (%76,9)	
KAH	4 (%30,8)	9 (%69,2)	
KBH	3 (%23,1)	10 (%76,9)	
Astım	4 (%33,3)	8 (%66,7)	

*ortanca(min-max)

Kötü sonlanım olan grupta yaş ortancası 64,0 (54,0-69,0) yıl, kötü sonlanım olmayan grupta yaş ortalaması 62,0 (52,0-71,0) yıl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,640$). Hastalardan 60 yaş üstü olanların 42'sinde (%31,1), 60 yaş altı olanların 23'ünde (%24,2) kötü sonlanım gözlemlendi. Altmış yaşın altı ve üstü hastalarda kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,319$). Kadınların 17'si (%20,2), erkeklerin 48'inde (%32,9) kötü sonlanım gözlemlendi. Cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$). Atakların malignite türleri incelendiğinde, kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,144$). Komorbiditesi olmayan hastaların 24'ünde (%30,0), komorbiditesi olan hastaların 41'inde (%27,3) kötü sonlanım gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,784$). En sık görülen komorbid hastalıklar tek tek incelendiğinde; HT, DM, KOAH, KAH, KBH, astım

hastalıklarında kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=1,000$ $p=0,589$ $p=0,695$ $p=0,762$ $p=1,000$ $p=0,744$).

Tablo 4.17 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması-2

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	p değeri
Yatış günü*	22,0 (15,0-36,0)	17,0 (10,0-32,0)	0,049
Postkemoterapi gün sayısı*, **	5,0 (2,0-8,5)	9,0 (4,0-13,0)	0,009
Nötropeni süresi *	10,0 (6,0-16,0)	6,0 (3,0-14,0)	<0,001
>7 gün nötropeni			
Var	48 (%40,7)	70 (%59,3)	<0,001
Yok	17 (%15,2)	95 (%84,8)	
MNS <100			
Var	33 (%32,4)	69 (%67,6)	0,279
Yok	32 (%25,0)	96 (%75,0)	
Son 3 ayda hastane yatışı			
Var	42 (%28,0)	108 (%72,0)	1,000
Yok	23 (%28,7)	57 (%71,20)	
Ateşli gün	4,0 (2,0-6,0)	2,0 (1,0-3,0)	<0,001
Profilaksi			
Var	33 (%41,8)	46 (%58,2)	0,002
Yok	32 (%21,2)	119 (%78,8)	

*ortanca (min-max) ** N=189

Kötü sonlanım olan grupta yatış süresi medyan değeri 22,0 (15,0-36,0) gün, kötü sonlanım olmayan grupta yatış süresi medyan değeri 17,0 (10,0-32,0) gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,049$). Kemoterapi ve febril nötropeni arasındaki ilişki incelendiğinde; kötü sonlanım gözlenen grupta kemoterapi ile ateş arasındaki süre medyan değeri 5,0 (2,0-8,5) gün, kötü sonlanım gözlenmeyen grupta bu süre medyan değeri 9,0 (4,00-13,0) gün olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,009$). Nötropeni süresi kötü sonlanım gözlenen grupta 10,0 (6,0-16,0) gün, kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 6,0 (3,0-14,0) gün saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Toplam 7 günden uzun nötropeni süresi olan hastaların 48'inde (%40,7) kötü sonlanım gözlenirken 7 günden kısa nötropenisi olan hastaların 17'sinde (%15,2) kötü sonlanım gözlendi, bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Derin

(MNS<100) nötropenisi olan hastalar kötü sonlanım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.279$).

Son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü olan hastaların 42'sinde (%28,0), hastaneye yatış öyküsü olmayan hastaların 23'ünde (%28,7) kötü sonlanım gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$).

Ateş yakınması olan gün sayısı kötü sonlanım gözlenen grupta 4,0 (2,0-6,0) gün, kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 2,0 (1,0-3,0) gündü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). İkinci ateş atağı olan hastaların 35' inde (%44,9) kötü sonlanım gözlenirken, ikinci ateş atağı olmayan hastaların 30'unda (%19,7) kötü sonlanım gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=<0,001$).

Profilaksi alan hastaların 33'ünde (%41,8), profilaksi almayan hastaların 32'sinde (%21,2) kötü sonlanım gözlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).

4.11 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA FİZİK MUAYENE VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kötü sonlanım gözlenen 65 (%28,3) hastanın ve kötü sonlanım gözlenmeyen 165 (%71,7) hastanın fizik muayene, invaziv girişim ve laboratuvar değerleri incelenmiş olup sırasıyla Tablo 4.18, Tablo 4.19 ve Tablo 4.20'de özetlenmiştir.

Tablo 4.18 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	p değeri
Vücut sıcaklığı (°C)*	38,7 (38,5-39,0)	38,5 (38,2-39,0)	<0,001
Ateş dışı yakınma			
Var	28 (%33,7)	55 (%66,3)	0,218
Yok	37 (%25,2)	110 (%74,8)	
Taşikardi			
Var	35 (%56,5)	27 (%43,5)	<0,001
Yok	30 (%17,9)	138 (%82,1)	
Hipotansiyon			
Var	20 (%64,5)	11 (%35,5)	<0,001
Yok	154 (%77,4)	45 (%22,6)	
Takipne			
Var	8 (%53,3)	7 (%46,7)	0,037
Yok	57 (%26,5)	158 (%73,5)	
Desaturasyon			
Var	10 (%71,4)	4 (%28,6)	0,001
Yok	55 (%25,5)	161 (%74,5)	
Bilinç bulanıklığı			
Var	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,193
Yok	63 (%27,8)	164 (% 2,2)	
Mukozit			
Var	6 (%50,0)	6 (%50,0)	0,103
Yok	59 (%27,1)	159 (%72,9)	

*ortanca (min-max)

Kötü sonlanım olan hastaların vücut sıcaklığı medyan değeri 38,7°C (38,5-39,0), kötü sonlanım olmayan hastaların 38,5°C (38,2-39,0) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ateş dışı yakınması olan hastaların 28'inde (% 33,7), ateş dışı yakınması olmayan hastaların 37'sinde (% 25,2) kötü sonlanım gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,216$). Solunum sayısı 24/dk ve üzerinde olan 15 hastanın 8'inde (% 53,3), solunum sayısı 24/dk'nın altında olan 215 hastanın 57'sinde (% 26,5) kötü sonlanım izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,037$). Başvuru sırasında nabızı 100/dk ve üzerinde olan 62 hastanın 35'inde (% 56,5), nabızı 100/dk'nın altında olan 168 hastanın 30'unda (% 17,9) kötü sonlanım gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Mukoziti olanların 6'sında (% 50,0), olmayanların 59'unda (% 27,1) kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,103$).

Tablo 4.19 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların İnvaziv Girişimlerin Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	pdeğeri
TPN			
Var	14 (%70,0)	6 (%30,0)	<0,001
Yok	51 (%24,3)	159 (%75,7)	
Üriner sonda			
Var	50 (%50,0)	50 (%50,0)	<0.001
Yok	15 (%11,5)	115 (%88,5)	
Santral venöz kateter			
Var	33 (%39,3)	51 (%60,7)	0,008
Yok	32 (%21,9)	114 (%78,1)	
SVK türü *			
Subklavian	18 (%36,0)	32 (%64,0)	0.303
Port	8 (%36,4)	14 (%63,6)	
Juguler	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Femoral	4 (%80,0)	1 (%20,0)	

*N=84

TPN alan hastaların 14'ünde (% 70,0), olmayanların 51'inde (% 24,3) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üriner sondası olan hastaların 50'sinde (% 50,0), olmayan hastaların 15'inde (%11,5) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). SVK'sı olan hastaların 33'ünde (% 39,3), olmayan hastaların 32'sinde (% 21,9) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$). Santral venöz kateter türünün kötü sonlanım ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,303$).

Tablo 4.20 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (min-max)	Kötü sonlanım olmayan N=165(min-max)	p değeri
BK (hücre/mm ³)	500 (300-1200)	700 (400-1200)	0,146
MNS (hücre/mm ³)	100 (0,0-300)	100 (0,0-200)	0,562
Monosit (hücre/mm ³)	30,0 (0,0-100)	100 (0,0-200)	0,167
PLT (hücre/mm ³)	28000 (15000-60000)	38000 (17000-91000)	0,035
HGB (g/dL)	8,0 (7,1-8,9)	8,2 (7,0-9,2)	0,481
Glikoz (mg/dL)	127 (106-150)	116 (102-137)	0,073
Kreatinin (mg/dL)	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,2)	0,331
ALT (U/L)	21,0 (13,0-47,0)	17,0 (11,0-32,0)	0,050
AST (U/L)	20,0 (14,0-36,0)	16,0 (12,0-26,0)	0,010
Albümin (g/L)	2,7 (2,4-3,1)	3,2 (2,8-3,5)	<0,001
Total bilirubin (mg/dL)	1,41 (0,87-2,14)	0,9 (0,7-1,2)	<0,001
INR	95,5 (39,2-227)	111 (52,5-166)	0,695
CRP (mg/L) **	0,77 (0,21-8,01)	0,26 (0,1-1,72)	0,016
Prokalsitonin (ng/mL) ***	1,3 (1,2-1,45)	1,1 (1,0-1,2)	<0,001
48-72. saat CRP (mg/L) **	224 (100-298)	86,5 (34,2-154)	<0,001
48-72. saat Prokalsitonin (ng/mL) ***	7,9 (1,02-18,2)	0,41 (0,12-2,0)	<0,001
Galaktomannan pozitifliği*			
Var	5 (%21,7)	18 (%78,3)	0,625
Yok	60 (%29,0)	147 (%7,0)	
ABH*			
Var	17 (%50,0)	17 (%50,0)	0,004
Yok	48 (%24,5)	148 (%75,5)	
KCFT yüksekliği*			
Var	11 (%57,9)	8 (%42,1)	0,006
Yok	54 (%25,6)	157 (%74,4)	

*Değerler n (%) olarak belirtilmiştir.** N=226 *** N=192

PLT kötü sonlanım gözlenen grupta 28000/mm³ (15000-60000), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 38000/mm³ (17000-91000) saptandı ($p=0,035$). ALT düzeyi kötü sonlanım gözlenen grupta 21,0 U/L (13,0-47,0), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 17,0 U/L (11,0-32,0) saptandı ($p=0,050$). AST düzeyi kötü sonlanım gözlenen grupta 20,0 U/L (14,0-36,0), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 16,0 U/L (12,0-26,0) saptandı ($p=0,010$). Albümin düzeyi kötü sonlanım gözlenen grupta 2,7 g/L (2,4-3,1), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 3,2 g/L (2,8-3,5) saptandı ($p<0,001$). Total bilirubin kötü sonlanım gözlenen grupta 1,41 mg/dL (0,87-2,14), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 0,9 mg/dL (0,7-1,2) saptandı ($p<0,001$). CRP kötü sonlanım gözlenen grupta 0,77 mg/L (0,21-8,01), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 0,26 mg/L

(0,1-1,72) saptandı ($p=0,016$). Prokalsitonin kötü sonlanım gözlenen grupta 1,3 ng/mL (1,2-1,45), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 1,1 ng/mL (1,0-1,2) saptandı ($p<0,001$). 48-72.saat CRP kötü sonlanım gözlenen grupta 224 mg/L (100-298), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 86,5 mg/L (34,2-154) saptandı ($p<0,001$). Belirtilen laboratuvar testlerinde kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ABH'ı olanların 17'sinde (%50,0), ABH'si olmayanların 48'inde (%24,5) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olan hastaların 11'inde (%57,9), bozulma olmayan hastaların 54'sinde (%25,6) kötü sonlanım gözlemlendi. Kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$).

Galaktomannan pozitifliği olan hastaların 5'inde (%21,7), galaktomannan negatif olanların 60'ında (%29,0) kötü sonlanım gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,625$)

Laboratuvar tetkiklerinden BK, MNS, monosit, HGB, glikoz, kreatinin, INR değerinin kötü sonlanım olan ve olmayan gruplarda incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,146$, $p=0,562$, $p=0,167$, $p=0,481$, $p=0,073$, $p=0,331$, $p=0,695$).

Tablo 4.21 Kötü Sonlanım Gözlenen ve Gözlenmeyen Hastaların Takibi Sırasındaki Kliniğin Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	p değeri
İkinci ateş atağı			
Var	35 (%44,9)	43 (%55,1)	<0,001
Yok	30 (%19,7)	122 (%80,3)	
48-72. saatte ateş			
Var	39 (%48,1)	42 (%51,9)	<0,001
Yok	26 (%17,4)	123(%82,6)	
MASCC			
Düşük risk (≥ 21 puan)	28 (%18,1)	127 (%81,9)	<0,001
Yüksek risk (<21 puan)	37 (%49,3)	38 (%50,7)	
CISNE			
Düşük risk (0 puan)	5 (%9,8)	46 (%90,2)	<0,001
Orta risk (1-2 puan)	21 (%22,6)	72 (%77,4)	
Yüksek risk (≥ 3 puan)	39 (%45,3)	47 (%54,7)	
Transfüzyon			
Var	50 (%35,5)	91 (%64,5)	0,004
Yok	15 (%16,9)	74 (%83,1)	
Steroid			
Var	28 (%57,1)	21 (%42,9)	<0,001
Yok	37 (%20,4)	144 (%79,6)	
G-CSF			
Var	19 (%18,3)	85 (%81,7)	0,004
Yok	46 (%36,5)	80 (%63,5)	
Profilaksi			
Var	33 (%41,8)	46 (%58,2)	0,002
Yok	32 (%21,2)	119 (%78,8)	

İkinci ateş atağı olanları 35’inde (%44,9), olmayanların 30’unda (%19,7) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). 48-72. saatte ateşi olanların 39’unda (%48,1), olmayanların 26’sında (%17,4) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

MASCC ve CISNE skorları kötü sonlanım açısından değerlendirildiğinde; MASCC skoru ≥ 21 puan olanların 28’inde (%18,1), <21 puan olanların 37’sinde (%49,3) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). CISNE skoru 0 puan olanların 5’inde (%9,8), 1-2 puan olanların 21’inde (%22,6), ≥ 3 puan olanların 39’unda (%45,3) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Transfüzyon yapılan hastaların 50’sinde (%35,5), transfüzyon yapılmayan hastaların 15’inde (%16,9) kötü sonlanım gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p=0,004$). Steroid tedavisi alanlarin 28'sinde (%57,1), almayanlari 37'sinde (%20,4) kotu sonlanim gozlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). G-CSF alan hastaların 19 (%18,3), almayanların 46'sında (%36,5) kotu sonlanim goruldu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Febril nütropeni atak sırasında profilaksi alan hastaların 33'ünde (%41,8), profilaksi almayan hastaların 32'sinde (%21,2) kotu sonlanim gozlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

4.12 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA TEDAVİ VE KLİNİK YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI

Başlangıç tedavi rejiminde monoterapi, Gram pozitif etkin tedavi veya anti-fungal içeren rejim kullanımının kotu sonlanim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,454$). Antibiyotik revizyonu yapılanların 60'ında (%43,8), yapılmayanların 5'inde (%5,4) kotu sonlanim saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ateş odağının kotu sonlanim ile ilişkisi incelendiğinde; nedeni bilinmeyen ateş tanısı alan hastaların 8'inde (%10,7), klinik olarak kanıtlanmış ateş tanısı alan hastaların 20'sinde (%30,3), mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş tanısı alan hastaların 37'sinde (%41,6) kotu sonlanim gözlenmiş. Ateş odağının kotu sonlanımı öngörme açısından risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Hastaların karşılaştırmalı tedavi durumu ve ateş odakları Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22 Kötü Sonlanım Gözlenen Grup ile Gözlenmeyen Grup Arasında Tedavi ve Klinik Yanıtın Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonlanım olan N=65 (%)	Kötü sonlanım olmayan N=165(%)	p değeri
Başlangıç rejim			
Monoterapi	53 (%27,0)	143 (%73,0)	0,454
Gram (+) etkin rejim	9 (%33,3)	18 (%66,7)	
Anti-fungal etkin rejim	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Antibiyotik revizyonu			
Var	60 (%43,8)	77 (%56,2)	<0,001
Yok	5 (%5,4)	88 (%94,6)	
Ateş odağı			
Nedeni bilinmeyen	8 (%10,7)	67 (%89,3)	<0,001
Klinik olarak kanıtlanmış	20 (%30,3)	46 (%69,7)	
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış	37 (%41,6)	52 (%58,4)	

4.13 KÖTÜ SONLANIM GÖZLENEN GRUP İLE GÖZLENMEYEN GRUP ARASINDA KÜLTÜR ÜREMELERİ VE GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Toraks BT veya PAAG’de pnömoni saptanan hastaların 33’ünde (%36,7), pnömoni saptanmayan hastaların 32’sinde (%22,9) kötü sonlanım gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$). Fungal enfeksiyon olan hastaların 12’sinde (%41,4), olmayan hastaların 53’ünde (%26,4) kötü sonlanım gözlemlendi. Bu iki grup arasındaki fark kötü sonlanım öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.145$). Kültür üremeleri kötü sonlanım açısından incelendiğinde; toplam alınan kültürlerde anlamlı üremesi olanların 35’inde (%40,2), üremesi olmayanların 30’ unda (%21,0) kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,003$). Alınan kan kültürlerinde anlamlı üremesi olanların 34’ünde (%47,9), üremesi olmayanların 31’inde (%19,5) kötü sonlanım gözlenmiş ($p<0,001$). Toplam kültür üremeleri ve kan kültür üremelerinin kötü sonlanımı öngörme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kan kültür üremesinde Gram negatif etken saptanan hastaların 25’inde (%52,1), Gram negatif etken saptanmayanların 40’ında (%22,0) kötü sonlanım gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kateter kültür üremesi olanların 16’sında (%57,1), üreme olmayanların 10’unda (%30,3) kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,064$). İdrar kültüründe üremesi olanların 5’inde (%20,0), olmayanların 59’unda (%29,6) kötü sonlanım gözlenmiş ($p=0,440$). Kateter kültür üremeleri ve idrar kültür üremelerinin kötü sonlanımı öngörme açısından iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların kültür üreme ve görüntüleme verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.23’de verilmiştir.

Tablo 4.23 Kötü Sonlanım Gözlenen Grup ile Gözlenmeyen Grup Arasında Kültür Üremeleri ve Görüntülemenin Karşılaştırılması

Özellik	Kötü sonanım olan N=65 (%)	Kötü sonanım olmayan N=165(%)	p değeri
Görüntülemede pnömoni			
Var	33 (%36,7)	57 (%63,3)	0,034
Yok	32 (%22,9)	108 (%77,1)	
Fungal enfeksiyon			
Var	12 (%41,4)	17 (%58,6)	0.145
Yok	53 (%26,4)	148 (%73,6)	
Toplam kültür üremesi			
Var	35(%40,2)	52(%59,8)	0,003
Yok	30(%21,0)	113(%79,0)	
Kan kültür üremesi			
Var	34(%47,9)	37(%52,1)	<0,001
Yok	31(%19,5)	128(%80,5)	
Kateter kültür üremesi *			
Var	16(%57,1)	23(%69,7)	0,064
Yok	10(%30,3)	12(%42,9)	
İdrar kültür üremesi **			
Var	5(%20,0)	20(%80,0)	0,440
Yok	59(%29,6)	140(%70,4)	
Kan kültüründe Gram (-) üreme			
Var	25 (%52,1)	23 (%47,9)	<0,001
Yok	40 (%22,0)	142 (%78,0)	
*N=61 **N=224			

4.14 FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KÖTÜ SONLANIM İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN TEKLİ VE ÇOKLU LOJİSTİK REGRESYON ANALİZ MODELİ

Febril nütropeni atağı olan hastalarda tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda kötü sonlanıma etki eden prognostik faktörler Tablo 4.24'te verilmiştir

Tablo 4.24 Kötü Sonlanım İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	%95 Güven Aralığı
Profilaksi	2,6	1,46-4,84
SVK varlığı	2,3	1,27-4,16
CISNE Skoru		
Düşük (0 puan)		
Orta (1-2 puan)	2,6	0,98-8,43
Yüksek (3 ve üstü puan)	7,7	2,86-23,3
MASCC Skoru		
>21 puan		
<21 puan	4,4	2,39-8,15
ABH	3,1	1,44-6,55
KCFT yüksekliği	3,9	1,50-10,9
48-72. saatte ateş varlığı	4,3	2,38-8,09
Ateş	2,7	1,52-4,99
Ateşli gün sayısı	1,7	1,42-1,99
İkinci ateş atağı varlığı	3,3	1,81-6,04
Kan kültüründe üreme olması	3,8	2,05-6,99
Kateter kültüründe üreme olması	3	1,05-8,97
Toplam kültürlerde Gram (-) üreme	2,5	1,32-4,61
Kan kültürlerinde Gram (-) üreme	3,8	1,96-7,53
Görüntülemelerde pnömoni	1,9	1,09-3,51
Tedavi revizyonu	13,2	5,50-40,0

Febril nütropeni anında profilaksi alan hastalarda kötü sonlanım 2,6 kat daha yüksek bulundu. Febril nütropeni anında santral venöz kateteri olan hastalarda kötü sonlanım 2,3 kat daha yüksek saptandı. CISNE skoru orta olanların düşük olanlara göre kötü sonlanım riski 2,6 kat, skor puanı yüksek olanların düşük olanlara göre kötü sonlanım riski 7,4 kat yüksek saptandı. MASCC skoru 21 puanın altında olanların 21 puan ve üzerinde olanlara göre kötü sonlanım riski 4,4 kat yüksek saptandı.

ABH'ı olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,1 kat yüksek, KCFT yüksekliği olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,9 kat yüksek saptandı. 48-72. saatte ateşi olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 4,3 kat yüksek, ikinci ateş atağı olanların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,3 kat

yüksek saptandı. Vücut sıcaklığında 1°C artış olması kötü sonlanım riskinde 2,7 kat artışa neden olduğu gösterildi.

Kan kültüründe üreme saptanan hastalarda saptanmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,8 kat yüksek, kateter kültüründe üreme olanlarda üreme olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3 kat yüksek saptandı. Üreme saptanan tüm kültürler incelendiğinde Gram negatif üremesi olanların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 2,5 kat daha yüksek, kan kültür üremelerinde Gram negatif üremesi olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,8 kat daha yüksek saptandı.

Toraks BT veya PAAG'de pnömoni olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 1,9 kat daha yüksek saptandı. Tedavi revizyon ihtiyacı olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 13,2 kat yüksek saptandı.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan değişkenler arasında, aynı zamanda klinik olarak da kötü sonlanım üzerinde etkili olabilecek değişkenler (cinsiyet, tansiyon, solunum sayısı, saturasyon, nabız, TPN kullanımı, üriner sonda varlığı, SVK varlığı, akut böbrek yetmezliği varlığı, KCFT yüksekliği, transfüzyon, steroid kullanımı, G-CSF kullanımı, 7 günden uzun nötropeni ve febril nötropeni tipi) ile çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Tablo 4.25'te ve Şekil 4.1'de çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile oluşturulan kötü sonlanım ile ilişkili olabilecek değişkenler gösterilmiştir.

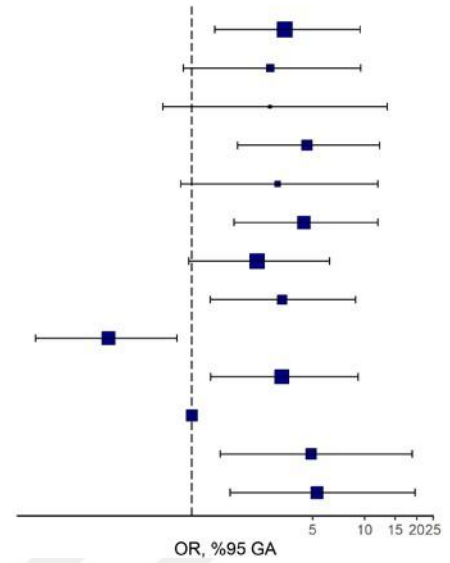
Tablo 4.25 Kötü Sonlanım İçin Yapılan Çok Değişkenli Modeldeki (Geriye Doğru Eleme Yöntemi) Bağımsız Değişkenlerin Düzeltilmiş Olasılıklar Oranları ve %95 Güven Aralıkları

Değişkenler	aOR*	%95 Güven Aralığı
Cinsiyet		
Kadın	Ref.	
Erkek	3,4	1,36-9,45
Tansiyon		
Normal	Ref.	
Hipotansif	2,8	0,89-9,52
Saturasyon		
Desature değil	Ref.	
Desature	2,8	0,68-13,56
Nabız		
Normal	Ref.	
Taşikardik	4,6	1,84-12,27
TPN		
Yok	Ref.	
Var	3,1	0,86-11,97
Üriner sonda		
Yok	Ref.	
Var	4,5	1,76-11,95
Transfüzyon		
Yok	Ref.	
Var	2,4	0,96-6,28
Steroid		
Yok	Ref.	
Var	3,3	1,28-8,88
G-CSF		
Yok	Ref.	
Var	0,3	0,13-0,82
>7 gün nötropeni		
Yok	Ref.	
Var	3,3	1,29-9,18
Ateş odağı		
Nedeni bilinmeyen	Ref.	
Klinik olarak kanıtlanmış	4,9	1,47-8,9
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış	5,3	1,67-19,65

*aOR: düzeltilmiş olasılıklar oranı**ref: referans grup

YBU yatışı ya da mortalite: OR (%95 GA, p)

Cinsiyet	Erkek	3.45 (1.36-9.45, p=0.012)
Tansiyon	Hipotansif	2.85 (0.89-9.52, p=0.080)
Saturasyon	Desatüre	2.84 (0.68-13.56, p=0.164)
Nabız	Taşikardik	4.64 (1.84-12.27, p=0.001)
TPN	Var	3.14 (0.86-11.97, p=0.084)
İdrar sondası	Var	4.47 (1.76-11.95, p=0.002)
Transfüzyon	Var	2.39 (0.96-6.28, p=0.066)
Steroid kullanımı	Var	3.34 (1.28-8.88, p=0.014)
G-CSF	Var	0.33 (0.13-0.82, p=0.020)
>7 gün nötropeni	Var	3.32 (1.29-9.18, p=0.016)
FEN tip	Nedeni bilinmeyen	-
	Klinik olarak kanıtlanmış	4.91 (1.47-18.90, p=0.014)
	Mikrobiyolojik kanıt	5.33 (1.67-19.65, p=0.007)



Şekil 4.1 Kötü Sonlanım İçin Yapılan Çok Değişkenli Modeldeki (Geriye Doğru Eleme Yöntemi) Bağımsız Değişkenlerin Düzeltilmiş Olasılıklar Oranları ve %95 Güven Aralıkları

Kötü sonlanım için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde; erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre kötü sonlanım riski 3,4 kat daha yüksek saptandı. Vital bulguları incelendiğinde hipotansif olanlarda normotansif olanlara göre kötü sonlanım riski 2,8 kat yüksek iken, desature olanlarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 2,8 kat yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0,080$, $p=0,164$). Taşikardik olanlarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 4,6 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$)

TPN desteği alanlarda almayanlara göre kötü sonlanım riski 3,1 kat daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,084$). Üriner sondası olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 4,5 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Steroid kullanımı olan hastalarda kullanmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,3 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$). G-CSF kullanımı olan hastalarda kullanmayanlara göre kötü sonlanım riski 0,3 kat yüksek bulunarak koruyucu etkisi gösterilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,020$). Toplam 7 günden uzun nötropenisi olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,3 kat yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Ateş odağı yönünden hastalar incelendiğinde; klinik olarak kanıtlanmış ateşi olanların nedeni bilinmeyen ateşe göre kötü sonlanım riski 4,9 kat yüksek iken, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş odağı olanların nedeni bilinmeyen ateşe göre 5,3 kat yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,007$).



5 TARTIŞMA

Febril nötropeni hematolojik maligniteli hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Günümüzde etkin ve güçlü kemoterapötik ilaçların kullanıma girmesi ile hastalarda sağkalım ve tedavi başarısı arttı. Ancak bu durum beraberinde uzamış veya derin nötropeni sıklığında artışa neden oldu. Febril nötropeni hastalarında nötrofil aracılı inflamasyon olamadığı için ateş bazen tek bulgu olabilmektedir. Sistemik semptomlar veya fizik muayene bulguları silik olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda çoğu zaman enfeksiyon odağı saptanamamaktadır. Febril nötropeni hastalarında yüksek mortaliteyi önlemek amacıyla merkezlerin sürveyans verilerine uygun antibiyoterapi en kısa sürede başlanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda mortaliteyi azaltmak için kötü sonlanımı ön görecekt risk skorları geliştirilmiştir.

Bizim çalışmamızda febril nötropeni hastalarında kötü sonlanım ile ilişkili olabilecek demografik, klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Çalışmamızda 230 febril nötropeni atağı incelenmiş olup mortalite oranı %25,7 olarak bulundu. Kötü sonlanım olarak belirtilen yoğun bakım ihtiyacı veya mortalite oranı %28,3 olarak hesaplandı. Gümüş A. ve arkadaşlarının yaptığı 174 febril nötropeni atağının incelendiği bir çalışmada mortalite oranı %18,2 olarak bulunmuştur (53). Sereaphinan C. ve arkadaşlarının yaptığı 273 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada mortalite oranı % 12,5 olarak bulunmuştur (54). Al-Tawfiq J.A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite %11,2 olarak saptanmıştır (55). Yapılan pek çok hematolojik maligniteli febril nötropeni hastalarında mortalite %20 civarında olup çalışmamızda da benzer bulunmuştur. Son iki çalışma solid organ ve hematolojik maligniteleri ortak incelemiş olup mevcut düşük mortalite bu durum ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda kötü sonlanım gözlenen grupta yaş ortalaması 64,0 (54,0-69,0), kötü sonlanım gözlenmeyen grupta yaş ortalaması 62,0 (52,0-71,0) saptanmış olup anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca 60 yaş üstü hastalar ile 60 yaş altı hastalarda kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Kadın ve erkek cinsiyet arasından kötü sonlanım açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak yapmış olduğumuz çok değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde; erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre kötü sonlanım riski 3,45 kat daha yüksek saptandı.

Çeken S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 135 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada mortalite gelişen grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gösterilmiş. Yine bu çalışmada kadın veya erkek cinsiyet arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (56). Günel M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 200 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada 65 yaş üstü olmak kötü sonlanım açısından riskli bulunmuş. Aynı çalışmada erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (57). Rosa R.G. ve arkadaşlarının yaptığı Güney Brezilya merkezli 307 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır (58). Ahn S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 396 febril nötropeni hastasının kötü sonlanım açısından retrospektif olarak incelendiği çalışmada erkek cinsiyet kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuş. Aynı çalışmada ileri yaş kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (59). Yapılan çalışmalar incelendiğinde yaş ve cinsiyet açısından farklı sonuçlar bulunduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak ileri yaş özellikle 60 yaş üstü hastalarda immun sistemin zayıflaması ve ek hastalık varlığı nedeniyle kötü sonlanım ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalar incelenmiş olup malignite türü ile kötü sonlanım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. En sık saptanan malignite türü AML olup hastaların %40,4'ünde tespit edilmiştir. Sıklık sıralamasına göre bunu NHL, MM, MDS izledi. Çalık Ş. ve arkadaşlarının yaptığı 164 febril nötropeni hastasının mortalite ile ilişkili faktörlerin incelendiği çalışmada; hastaların %54,1'inde AML tanısı mevcuttu. Bunu sıklık sıralamasına göre ALL ve NHL izledi (60). Chindaprasirt J.ve arkadaşlarının yapmış olduğu Tayland ülke geneli çalışmada akut lösemi hastalarında daha yüksek mortalite tespit edilmiştir (61). Bird G.T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu hematolojik maligniteli febril nötropeni hastalarında yapmış olduğu çalışmada malignite türü ile mortalite arasında ilişki saptanamamıştır (62). Yapılan çalışmalarda hematolojik malignitelerde solid organ tümörlerine oranla daha sık kötü sonlanım ile ilişkilendirildiği görülmüştür. Ayrıca kötü sonlanım gözlenen hematolojik maligniteli hastalarda akut lösemnin sıklığının fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ek hastalık varlığı ve türü kötü sonlanım açısından incelendi. Komorbid hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım açısından anlamlı

fark gözlenmedi. Ayrıca en sık görülen komorbid hastalıklar tek tek incelendiğinde kötü sonlanım ile ilişkili ek hastalık saptanamadı. Çalık Başaran N. ve arkadaşlarının yaptığı 196 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada komorbid hastalık varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir (63). Park Y. ve arkadaşlarının 259 hastada yapmış olduğu çalışmada komorbidite türünün kötü sonlanım ile ilişki olmadığı gösterilmiştir (64).

Çalışmamızda kötü sonlanım gözlenen hastalarda yatış süresi 22 gün, kötü sonlanım gözlenmeyen grupta 17 gün olarak saptandı ve yatış süresinin kötü sonlanım olan grupta istatistiksel olarak daha uzun olduğu tespit edildi. Ayrıca kötü sonlanım ile son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir risk saptanmadı. Çalışmamızda kemoterapi ile febril nötropeni arasındaki süre incelendiğinde kötü sonlanım gözlenen grupta bu süre ortancası 5 gün gözlenmeyen grupta 9 gün olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Horasan E. Ş. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortalite gelişen grupta hastanede kalış süresi $34,8 \pm 27$ gün, mortalite gelişmeyen grupta $27,4 \pm 17,5$ gün olarak saptanmış. Bu çalışmada mortalite gelişen grupta hastanede kalış süresi daha uzun saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (65). Gençler S. ve arkadaşlarının yaptığı 220 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada hastaneye

yatış öyküsü ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamış (66). Mert D. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 266 hastanın incelendiği çalışmada son 3 ay içerisinde

hastaneye yatış ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada hastanede kalış süresi ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olup mortalite gelişen grupta 30 gün, mortalite gelişmeyen grupta 29 gün olarak saptanmıştır (67). Ahn S. ve arkadaşlarının yaptığı kötü sonlanım ile ilişkili faktörlerin incelendiği çalışmada son kemoterapi süresi ile febril nötropeni arasındaki sürenin 7 günden kısa olması ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (59). Yapılan çalışmalarda kemoterapiden ortalama 7-14 gün sonra nötropeni riski artmakta olup febril nötropeni atakları sıklıkla bu sürede görülmektedir.

Çalışmamızda febril nötropeni ataklarının tanı anındaki vital değerleri kötü sonlanım açısından incelendi. Vücut sıcaklığı kötü sonlanım gözlenen grupta $38,7$ ($38,5-39,0$) °C olarak ölçüldü ve kötü sonlanım gözlenen grupta daha yüksek vücut sıcaklığı tespit edildi. Vücut sıcaklığında 1°C artış olması kötü sonlanım riskinde 2,7

kat artışa neden olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda taşikardi, hipotansiyon, takipne ve desaturasyonun olmasının kötü sonlanımı ön görmede kullanılabileceği gösterildi. Taşikardik olanlarda kötü sonlanım riski 4,6 kat yüksek saptandı. Bilinç değişikliği olan hastalarda kötü sonlanım ile ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızda bilinç değişikliği olan hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Lee Y.M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde hipotansiyonun olması kötü sonlanım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68). Ahn S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hipotansiyon, takipne ve saturasyon düzeyi kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada nabız sayısının dakikada 120 ve üzerinde olmasının ve vücut sıcaklığının 39°C üstü olmasının kötü sonlanım ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (59). Genç S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 220 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada vücut sıcaklığının 39°C üstü olması ile mortalite arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada hipotansiyonun olmasının kötü sonlanım açısından risk olduğu tespit edilmiştir (66). Yeter A. S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 145 febril nötropeni atağı incelenmiş olup takipne, taşikardi ve hipotansiyonun kötü sonlanımı öngörebileceği saptanmıştır (69). Sonuç olarak çalışmamızda literatür verileri ile benzer sonuçlar çıkmış olup tanı anındaki hipotansiyon, taşikardi, takipne, desaturasyon ve ateş düzeyinin kötü sonlanım ile ilişkisi olabileceği gösterilmiştir.

Hastaların ateş yanıtı incelendiğinde; 48-72. saatte ateş yakınmasının devam etmesi kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. Ateşli gün sayısı kötü sonlanım gözlenen grupta 4 gün, gözlenmeyen grupta 2 gün olarak hesaplandı. Kötü sonlanım gözlenen grupta daha yüksek ateşli gün saptandı. Ayrıca hastalarda ikinci ateş atağının olmasının kötü sonlanımı öngörebileceği saptandı. 48-72. saatte ateşi olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 4,3 kat yüksek, ikinci ateş atağı olanların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,3 kat yüksek saptandı. Çeken S. ve arkadaşlarının yaptığı 135 febril nötropeni atağının mortalite riski açısından incelendiği çalışmada mortalite gelişen grupta ateş yakınması olan gün sayısı 9, mortalite gelişmeyen grupta 3 gün olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada ateş yakınması olan gün sayısının mortaliteyi öngörebileceği belirtilmiştir (56). Park Y. ve arkadaşlarının febril nötropeni hastalarında komplikasyon riskini incelediği bir çalışmada ateş yakınması olan gün sayısı incelenmiş olup 3 günden kısa, 3-7 gün arası

ve 7 günden uzun ateşi olacak şekilde gruplara ayrılmış; 7 günden uzun süren ateş yakınmasının olması komplikasyon açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada 3 günden kısa süren ateş yakınması komplikasyon olmayan hasta grubunda daha fazla saptanmıştır (64). Akova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada febril nötropeni hastaları ikincil ateş atakları yönünden incelenmiş olup ikincil ateş atağı tespit edilen hastalarda mortalitenin 4 kat arttığı gözlenmiştir (70). Ateş yakınmasının 48-72.saatte devam etmesi veya ateşli geçen gün sayısını fazla olan hastalarda daha dikkatli yaklaşım gösterilmeli ve hastalar komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir. Ayrıca ateş yanıtı alınamayan ya da ikinci ateş atağı olan hastalar tedavi revizyonu açısından da tekrar değerlendirilmelidir.

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; hemogram değerlerinden hemoglobinin, BK, nötrofil ve monosit değerinin kötü sonlanım açısından risk faktörü olmadığı saptandı. Trombosit kötü sonlanım gözlenen grupta daha düşük saptanarak kötü sonlanım ile ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca çalışmamızda 7 günden uzun nötropeninin olması kötü sonlanım açısından risk olduğu sonucuna varıldı. 7 günden uzun nötropeni olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım açısından 3,3 kat yüksek risk saptandı. Ancak nötrofil değerinin 100'ün altında olmasının kötü sonlanım ile ilişkisi gösterilmedi. Osmani A. H. ve arkadaşlarının yaptığı 131 febril nötropeni hastasının dahil edildiği çalışmada nötrofil sayısı <100 olan hastaların nötrofil sayısı >300 olan hastalara göre mortalite riski 4,3 kat yüksek saptanmıştır (71). Lee Y.M. ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde 7 çalışma ve 22 parametre incelenmiş olup trombositopeninin kötü sonlanımı öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir (68). Noronha V. ve arkadaşlarının yaptığı 388 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada hemoglobin ve trombosit değerinin febril nötropenide komplikasyon gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Başka bir çalışmada hemoglobin değerinin 10 g/dL altında olan hastalarda komplikasyon riskinin fazla olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada trombosit değeri 50 bin hücre/mm³ altında olan hastalarda komplikasyon riski daha yüksek gösterilmiş. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (73). Park Y. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hemoglobin değerinin <8 g/dL ve trombosit değerinin <50 bin hücre/mm³ olması mortaliteyi öngörebileceği saptanmıştır (64). Yapılan çalışmalar ile bakıldığında hemoglobin, trombosit ve nötrofil düzeyi ile

mortalite/kötü sonlanım arasında ilişki saptanmış olup bizim çalışmamızda hemoglobin ve nötrofil düzeyi arasında benzer ilişki bulunamadı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; çalışmamızda yüksek ALT, AST, bilirubin ve düşük albümin değerinin kötü sonlanım için risk olduğu bulundu. Ancak INR, glikoz düzeyi ve kreatinin düzeyi açısından kötü sonlanım gözlenen hastalar ile gözlenmeyen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Akut böbrek hasarı ve KCFT değerlerinde artış olması kötü sonlanım riski açısından anlamlı bulundu. ABH'si olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,06 kat yüksek, KCFT yüksekliği olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,95 kat yüksek saptandı. Tumbarello M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ABH olan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır (74). Çeken S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada başlangıç glikoz, kreatinin, ALT ve AST düzeyinin mortalite gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (56). Yeter A. S. ve arkadaşları düşük sodyum, albümin ve total protein değeri ile yüksek AST, total bilirubin ve INR değerlerinin kötü sonlanımı öngörebileceği göstermiştir (69). Park Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum albümin düzeyi <3.3 g/dL olan hastalarda 4 kat komplikasyon riskinde artış belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada serum BUN, kreatinin, AST, bilirubin, sodyum, bikarbonat düzeyleri ile komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmış (64). Çalışmamız literatür verileriyle karşılaştırıldığında kötü sonlanım öngörmede glikoz ve kreatinin düzeyinin anlamlı çıkmaması, kronik böbrek hastalığı ve DM tanıları olan hastaların fazla olması ile açıklanabilir. Yeni gelişen akut böbrek hasarı kreatinin düzeyinden daha anlamlı kabul edilmektedir. Çalışmamızda da yeni gelişen ABH kötü sonlanım açısından anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızda CRP ve prokalsitonin düzeyi ile kötü sonlanım arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca 48-72.saat CRP ve prokalsitonin düzeyi de kötü sonlanımı öngörmede kullanılabileceği saptandı. Massaro K.S.R. ve arkadaşlarının hematopoetik kök hücre nakilli hastalarda yapmış olduğu CRP, prokalsitonin ve IL-6 belirteçlerinin kıyaslandığı bir çalışmada tanı anında bakılan değerlerde sadece CRP> 120 mg/L olması mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Ateş anında ve 72.saatte bakılan değerlerde CRP ve IL-6 düzeyi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (75). García de Guadiana-Romualdo L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitonin değeri

açısından mortalite gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (76). Moon J. M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CRP değerinin >10 mg/dL olması mortalite ile ilişkilendirilmiş (77). Sakr Y. ve arkadaşlarının prokalsitoninin febril nötropeni hastalarındaki yeri ile ilgili yapmış olduğu bir çalışmada yüksek prokalsitonin değerinin fungal ve viral enfeksiyondan çok bakteriyel enfeksiyon ile ilişkilendirildiği ayrıca sistemik ve ciddi enfeksiyonlarda serum prokalsitonin düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile benzer sonuç çıkmış olup yüksek prokalsitonin ve CRP düzeyinin kötü sonlanımı öngörmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak kullanılacak eşik değer çalışmalarda benzer değildir. Ayrıca çalışmamızda 48-72.saatte CRP ve prokalsitonin değeri de kötü sonlanım açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. 48-72.saat prokalsitonin ve CRP değerleri ile enfeksiyon odağı ile yapılan çalışmalar mevcut olup, mortalite/kötü sonlanım açısından benzer çalışma literatürde saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum galaktomannan pozitifliği kötü sonlanım açısından değerlendirilmiş olup risk faktörü olarak saptanmadı. Çalışmamızda serum galaktomannan düzeyi IDSA önerilerine uygun olarak iki defa 0,5 üzeri veya bir defa 0,7 üzeri pozitif kabul edildi. Ancak Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu ve Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu'nun 2020 yılında yayınlanan makalesinde serum galaktomannan eşik değeri ≥ 1 ng/mL olarak önerilmiştir (26). Mohindra R. ve arkadaşlarının febril nötropeni hastalarında iki farklı galaktomannan cut-off değerini karşılaştırdıkları çalışmada invaziv aspergillus tanısında galaktomannan değerinin cut-off değerinin 0,5-1 aralığı ile kıyaslandığında >1 olmasını önermektedirler (78). Galaktomannan antijeninin beslenme, antibiyoterapi veya anti-fungal profilaksiden etkilenebilmesi nedeniyle tek pozitiflik ve düşük pozitiflik değerinin anlamlı olmayacağı tekrarlayan ve yüksek düzey değerlerin anlamlı olabileceği vurgulanmaktadır.

Hastalar tanı anında invaziv girişimleri yönünden değerlendirildiğinde; üriner sonda ve santral venöz kateter kötü sonlanım açısından risk faktörü olarak saptandı. Febril nötropeni anında santral venöz kateteri olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım 2,3 kat daha yüksek saptandı. Üriner sondası olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım riski 4,5 kat yüksek saptandı. SVK türü ile kötü sonlanım arasında

ilişki saptanmadı. Mukozit varlığı ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Ayrıca çalışmamızda TPN kullanımının olması kötü sonlanımı öngörebileceği saptandı. Tanı anında steroid kullanımı, kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılması, profilaksi alıyor olması ve G-CSF alıyor olması ile kötü sonlanım arasında ilişki saptandı. Febril nötropeni anında profilaksi alan hastalarda kötü sonlanım 2,6 kat daha yüksek bulundu. Steroid kullanımı olan hastalarda kötü sonlanım riski 3,3 kat yüksek saptandı. G-CSF kullanımı olan hastalarda kötü sonlanım riski 0,3 kat yüksek bulunarak koruyucu etkisi gösterilmiştir. Garcia-Vidal C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada mukozit ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak yine aynı çalışmada steroid kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır (79). Noronha V. ve arkadaşlarının yaptığı 388 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada G-CSF kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (72). Sereaphinan C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SVK varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş ancak G-CSF kullanımı ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (54). Mert D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üriner sonda, steroid kullanımı, kinolon profilaksisi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup santral venöz kateter ile mortalite arasında ilişki saptanamamıştır (67). Uda H. ve arkadaşlarının yaptığı malignite hastalarında steroid kullanımının incelendiği bir çalışmada, uzun süreli steroid kullanımının febril nötropeni tanısında gecikme ve immunsupresyonda artışa neden olmasıyla febril nötropeni hastalarında komplikasyonda artışa neden olabileceği belirtilmiştir (80). Sonuç olarak febril nötropeni hastalarında yapılacak her invaziv girişim deri-mukoza bütünlüğünü bozacağı için enfeksiyona zemin hazırlayarak mortalite/kötü sonlanımda artışa neden olacaktır. Bu nedenle bu hastalar mümkün olan en az invaziv girişim ile takip edilmelidir. G-CSF kullanımı nötropenide kalış süresini kısaltacağı için kötü sonlanım açısından koruyucu etkisi gösterilmiştir. IDSA kılavuzu febril nötropeni hastalarında rutin G-CSF kullanımı önermemektedir. G-CSF kullanımı ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda profilaksi alan hastalarda kötü sonlanım daha yüksek saptanmış olup bu durum indüksiyon kemoterapisi alan MDS, AML gibi ciddi hastalarda profilaksi başlanıp, düşük riskli hastalarda başlanmamasıyla açıklanabilir. Literatürde kan ve kan ürünü transfüzyonu ile ilgili

yeterli veriye ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda kan ve kan ürünü transfüzyonu olan hastalarda kötü sonlanım riski yüksek saptanmıştır.

MASCC ve CISNE skoru kötü sonlanım açısından incelendiğinde; her iki skorda da yüksek riskli saptanan hastalarda daha çok kötü sonlanım tespit edildi. CISNE skoru orta olanların düşük olanlara göre kötü sonlanım riski 2,6 kat, skor puanı yüksek olanların düşük olanlara göre kötü sonlanım riski 7,4 kat yüksek saptandı. MASCC skoru 21 puanın altında olanların 21 puan ve üzerinde olanlara göre kötü sonlanım riski 4,4 kat yüksek saptandı. Carmona-Bayonas A. ve arkadaşlarının yaptığı FINITE çalışmasında CISNE skorunun incelendiği çalışmada MASCC skoru kadar hastaların sınıflandırılmasında kullanılabilecek güvenlikte ve etkinlikte olduğu vurgulanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da literatür verisine uygun olarak MASCC ve CISNE skorları ile kötü sonlanım arasında ilişki saptandı.

Hastalar enfeksiyon odakları açısından incelendiğinde; %32,6'sında nedeni bilinmeyen ateş, %28,7'sinde klinik olarak kanıtlanmış ateş, %38,7'sinde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş tespit edildi. Enfeksiyon odakları ve kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Klinik olarak kanıtlanmış ateşi olanların nedeni bilinmeyen ateşe göre kötü sonlanım riski 4,9 kat yüksek iken, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş odağı olanların nedeni bilinmeyen ateşe göre 5,3 kat yüksek saptandı. Sacar S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nedeni bilinmeyen ateş %35,5, klinik olarak kanıtlanmış ateş %28,9 ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş oranı %35,6 saptanmıştır (81). Halder R. ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada febril nötropeni hastalarında nedeni bilinmeyen ateş oranı %15,3 saptanmıştır. Bekoz H. S. ve arkadaşlarının yatığı 400 febril nötropeni atağının incelendiği çalışmada nedeni bilinmeyen ateş %36, klinik olarak kanıtlanmış ateş %33 ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş oranı %31 saptanmıştır (82). Gümüş A. ve arkadaşlarının çalışmasında klinik ya da mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon oranı %54,2 olarak bulunmuş ve mortaliteyi 8,1 kat arttırdığı gösterilmiştir (53). Çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar bulunmuş olup klinik ve mikrobiyolojik ateş odağının kötü sonlanım ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Enfeksiyon odakları incelendiğinde; görülme sıklığına göre pnömoni, bakteremi, kateter enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu en sık saptanan odaklardı. Toraks BT veya PAAG'de pnömoni olan hastalarda olmayanlara göre kötü sonlanım

riski 1,9 kat daha yüksek saptandı. Lal A. ve arkadaşları PAAG'de pnömonik infiltrasyon saptanan hastalarda daha yüksek mortalite gözlendiğini gösterilmiştir (73). Rajendranath R. ve arkadaşlarının 115 febril nötropeni atağını incelediği çalışmada pulmoner infiltrasyonun saptanması mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon odakları incelenmiş olup sıklık sıralamasına göre pnömoni, kateter enfeksiyonu, deri-yumuşak doku enfeksiyonu en sık saptanan odaklar olarak tespit edilmiş (83). Al-Tawfiq J. A.ve arkadaşlarının yaptığı 2019 yılına ait 10 yıllık retrospektif çalışmada bakteremi ve idrar kültür üremesi olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu saptanmış. Aynı çalışmada PAAG'de pnömonik infiltrasyonun olması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (55). Febril nötropeni hastalarında pnömoni en sık saptanan enfeksiyon nedeni olup mortalite ile ilişkisi birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu hastalarda solunum sistemi ile ilgili yakınma olması halinde akciğer görüntülemesi önerilmektedir. Ayrıca yüksek riskli febril nötropeni hastalarında YÇBT'nin kullanılması önerilmektedir. Diğer sık saptanan enfeksiyon odağı ise kateter enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu olup mümkün olduğunca hastalarda invaziv girişimin en aza indirilmesi yararlı olacaktır.

Çalışmamızda toplam kültür üremeleri ve kan kültür üremelerinin kötü sonlanımı öngörme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kateter kültür üremeleri ve idrar kültür üremelerinin kötü sonlanımı öngörme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kan kültüründe üreme saptanan hastalarda saptanmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,8 kat yüksek, kateter kültüründe üreme olanlarda üreme olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3 kat yüksek saptandı. Üreme saptanan tüm kültürler incelendiğinde Gram negatif üremesi olanların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 2,5 kat daha yüksek, kan kültür üremelerinde Gram negatif üremesi olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 3,8 kat daha yüksek saptandı. Kültür üremeleri incelendiğinde; toplam kültür üremelerinde %70,1 oran ile Gram negatif hakimiyeti mevcuttu. En sık saptanan Gram negatif etken *E.coli*, bunu *K. pneumoniae* takip etti. En sık saptanan Gram pozitif etken KNS, bunu *Enterococcus* spp. takip etti. Gram pozitif etkenler sıklıkla kateter girişimi olan hastalarda tespit edildi. Çalışmamızda Gram negatif direnç sorunu mevcut olup en sık saptanan etken olan *E.coli*'de ESBL ve karbapenem direnci %50 oranında

saptandı. Çalık Başaran N. ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada 206 febril nötropeni atağı incelenmiş olup kültür üremesinde %70 oran ile Gram pozitif etken hakimiyeti olduğu saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada bakteremi varlığının mortaliteyi 6,1 kat arttırdığı gösterilmiştir (63). Benli M. T. ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada febril nötropeni hastalarında %62,3 oran ile Gram negatif etkenler daha sık görülmüştür. Yine aynı çalışmada polimikrobiyal ve Gram negatif üremelerde mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (84). Sacar S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Gram negatif etkenler (%58,4) ön planda saptanmıştır. Aynı çalışmada en sık Gram negatif etkenler *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa* saptanmıştır (81). Rajendranath R. ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanmış Hindistan’da yapılan bir çalışmada Gram negatif etkenler (%58,3) ön planda saptanmıştır. Gram negatif etkenlerden *P. aeruginosa*, Gram pozitif etkenlerden *S. aureus* en sık saptanan etkenler olmuştur (83). Zhang, Y. ve arkadaşlarının yaptığı febril nötropeni hastalarında Gram negatif etkenlerin incelendiği 2020 yılında yayınlanmış çalışmada en sık *E. coli* (%40), *K. pneumoniae* (%20) ve *P. aeruginosa* (%11) saptanmıştır (85). Üreyen etken ve direnç profili bölge, hastane hatta kişi bazlı değişim göstermektedir. Bu nedenle mevcut merkezin süreyans verileri doğrultusunda tedavi ve takip planlanmalıdır. Bizim hastanemizde Gram negatif etkenler ön planda olup Türkiye’nin birçok merkezi ile uyumaktadır. Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da en sık Gram negatif etkenler *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa* bulunmuştur. Gram negatif etkenlerde artan direnç durumu bizim çalışmamızda da tespit edildi. Çalışmamızda Gram negatif üreme olması kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiş olup literatür ile benzer veri elde edildi.

Febril nötropeni atakları başlanan tedavi seçenekleri ve tedavi revizyonu açısından incelendiğinde; %85,2’si monoterapi, %14,8’i kombinasyon tedavisi almaktaydı. Monoterapi olarak sıklıkla piperasilin- tazobaktam ve meropenem başlandı. Vankomisin en sık tercih edilen Gram pozitif etkin ajandı. Febril nötropeni ataklarının %59,6’sına tedavi revizyonu yapıldı. En sık tedavi revizyonu nedeni hastada ateş yanıtı alınamaması, ikinci sıklıkla kültür üreme sonuçları nedeniyle tedavi revizyonu yapıldı. Tedavi revizyonu sonrası hastaların almış olduğu tedaviler incelendiğinde %30’unu anti-fungal rejim, %57,8’ini Gram pozitif etkin rejim oluşturdu. Ortalama Gram pozitif etkin rejim ekleme zamanı $3,8 \pm 3,9$ gün, anti-fungal

ekleme zamanı $7,1 \pm 5,6$ gün olarak hesaplandı. Başlangıç tedavi rejiminde monoterapi, Gram pozitif etkin tedavi veya anti-fungal içeren rejim kullanımının kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Antibiyotik revizyonu yapılanlarda yapılmayanlara göre kötü sonlanım riski daha yüksek saptandı. Tedavi revizyon ihtiyacı olan hastaların olmayanlara göre kötü sonlanım riski 13,2 kat yüksek saptandı. Vardakas K. Z. ve arkadaşlarının yaptığı tedavide glikopeptitlerin yerini inceleyen bir meta analizde glikopeptit tedavisi başlanan grupta tedavi başarısının 1,6 kat arttığı gösterilmiş fakat mortalitenin benzer olduğu gözlenmiştir (86). Contreras, V. ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde beta-laktam tedavisine aminoglikozid eklenmesinin gerekliliği incelenmiş olup kombinasyon tedavisinde tedavi başarısızlığının daha az gözlendiği ancak mortalite üzerine etkisinin olmadığı saptanmış ayrıca nefrotoksisite gibi yan etkilerin daha çok gözlendiği belirtilmiştir (87). Bizim çalışmamızda hastalara aminoglikozid kombinasyon tedavisi verilmemiş olup sıklıkla Gram pozitif etkin veya anti-fungal rejim ile kombinasyon verilmiş. Kötü sonlanım açısından anlamlı fark gözlenmemesinin nedeni anti-fungal ve Gram pozitif etkin rejimlerin stabil olmayan yüksek riskli hastalarda başlangıç rejimi olarak seçilmesiyle açıklanabilir. Çalışmamızda tedavi revizyonu yapılan hastalarda daha fazla kötü sonlanım gözlendi bu durumun nedeni; hastalarda tedavi revizyonu sıklıkla ateş yanıtı alınamaması, genel durumda bozulma ve akut faz reaktantlarda artış saptanması üzerine yapılmasıyla açıklanabilir.

6 SONUÇ

Çalışmamızda erkek cinsiyet, ateş, taşikardi, hipotansiyon, takipne, desaturasyon kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. TPN desteği, üriner sonda ve santral venöz kateter varlığında kötü sonlanım riskinde artış saptandı. Postkemoterapik gün, hastaneye yatış günü, nötropeni süresi, ateş yakınması olan gün sayısı, ikinci ateş atağının olması, 48-72. saatte ateş yakınmasının olması kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. Trombosit düşüklüğü, ALT- AST ve bilirubin yüksekliği, albümin düşüklüğü, 7 günden uzun nötropenin kötü sonlanım ile ilişkili olduğu bulundu. Tanı anında CRP, prokalsitonin ve 48-72. saatteki CRP, prokalsitonin yüksekliği saptanan hastalarda kötü sonlanım riskinin yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca tanı anında ABH ve KCFT yüksekliği olan hastalarda prognoz daha kötü seyirli olduğu gösterildi. Transfüzyon, steroid kullanımı, profilaksi alma, G-CSF almama durumu kötü sonlanım ile ilişkili bulundu. MASCC ve CISNE skoru kötü sonlanımı öngörmede anlamlı bulundu. Antibiyotik revizyonu yapılması kötü sonlanım ile ilişkili saptandı. Mikrobiyolojik ve klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı olan hastaların enfeksiyon odağı olmayan hastalara göre daha kötü sonlanım ile sonuçlandığı gösterildi. Akciğer görüntülemesinde infiltrasyon olması, kan ve toplam kültürlerde üreme tespit edilmesi kötü sonlanım riskinde artış ile ilişkilendirildi. Kan kültüründe Gram negatif üreme olan hastalarda daha fazla kötü sonlanım izlendi.

Hematolojik malignite türü, komorbid hastalık durumu, yaş, son 3 ayda hastaneye yatış öyküsünün olması, mukozit varlığı, SVK türünün, galaktomannan pozitifliğinin, başlangıç monoterapi alma veya kombinasyon tedavi alma durumunun kötü sonlanım ile ilişkisi tespit edilemedi.

Tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre; SVK varlığında 2,3 kat, MASCC<21 olanlarda 4,4 kat, CISNE skoru orta olanlarda 2,6 kat, CISNE skoru yüksek olanlarda 7,4 kat, ABH'ı olanlarda 3,1 kat, KCFT yüksekliği olanlarda 3,9 kat, ikinci ateş atağı olanlarda 3,3 kat, 48-72.saatte ateş yakınması olanlarda 4,3 kat kan kültüründe üremesi olanlarda 3,8 kat, kateter kültüründe üremesi olanlarda 3 kat, kan kültüründe Gram negatif üremesi olanlarda 3,8 kat, akciğer görüntülemesinde infiltrasyon olanlarda 1,9 kat, tedavi revizyonu yapılanlarda 13,2 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı.

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; erkek cinsiyette 3,4 kat, taşikardi olması durumunda 4,6 kat, üriner sonda varlığında 4,5 kat, steroid kullanımında 3,3 kat, 7 günden uzun nötropeni varlığında 3,3 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı. Klinik olarak kanıtlanmış ateşi olanların 4,9 kat, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş odağı olanların 5,3 kat yüksek kötü sonlanım riski saptandı.

Febril nötropeni hastasını değerlendirirken kötü prognostik faktörlerinin bilinmesi, bu hastaların daha yakın ve daha dikkatli takibi açısından yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamız retrospektif olup bu konuda prospektif ve daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalar gereklidir.



KAYNAKLAR

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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:e56-e93.
2. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2006;14:763-9.
3. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, 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;33:465-71.
4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27:v111-v8.
6. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *The Journal of infectious diseases* 1990;161:397-401.
7. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematology/oncology clinics of North America* 2017;31:981-93.
8. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Seminars in hematology* 2009;46:259-68.
9. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Annals of internal medicine* 1972;77:707-14.
10. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Archives of internal medicine* 2011;171:1502-3.
11. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Archives of internal medicine* 1985;145:1621-9.
12. Holland T, Fowler VG, Jr., Shelburne SA, 3rd. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59 Suppl 5:S331-4.
13. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. 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 : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36:1103-10.
14. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *The Journal of infection* 2014;68:321-31.
 15. Escriva-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia* 2019;32 Suppl 2:55-8.
 16. (NCCN) NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. 2014; Version 2.
 17. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:1443-53.
 18. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2006;14:1241-5.
 19. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European journal of haematology* 2005;74:297-303.
 20. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, 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 & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2004;23:539-44.
 21. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC infectious diseases* 2007;7:137.
 22. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008;36:396-407.
 23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:e1-50.
 24. Patterson TF, Thompson GR, III, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63:e1-e60.
 25. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *British journal of haematology* 2004;126:852-60.

26. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020;71:1367-76.
27. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology* 2007;45:3546-8.
28. Cockerill FR, 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2004;38:1724-30.
29. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1999;17:796-805.
30. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2000;18:3038-51.
31. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;24:4129-34.
32. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supportive care in cancer* : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2004;12:555-60.
33. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents* 2007;30:51-9.
34. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Collet L, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 2005;11:254-9.
35. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. *Supportive care in cancer* : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2008;16:1085-8.
36. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2006;42:533-40.
37. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S51-9.

38. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2008;16:181-91.
39. Garrison MW. Pharmacodynamic assessment of the activity of high-dose (750 mg) levofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2006;54:51-6.
40. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2003;47:435-40.
41. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:2054-60.
42. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;6:CD003914.
43. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:5684-8.
44. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine* 2007;356:348-59.
45. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, 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;98:1826-35.
46. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:3043-54.
47. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006;107:1743-51.
48. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England journal of medicine* 2005;353:977-87.
49. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *The New England journal of medicine* 2005;353:988-98.
50. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012.

51. Adams JR, Angelotta C, Bennett CL. When the risk of febrile neutropenia is 20%, prophylactic colony-stimulating factor use is clinically effective, but is it cost-effective? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:2975-7.
52. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, Severens JL, Tjan-Heijnen VC. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:290-6.
53. Gümüş A. Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. 2020.
54. Sereepaphinan C, Kanchanasuwan S, Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Regions* 2021;1:5-11.
55. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of infection and public health* 2019;12:364-6.
56. Ceken S, Gedik H, Iskender G, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *Journal of infection in developing countries* 2020;14:886-92.
57. Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S, et al. Independent factors for prediction of poor outcomes in patients with febrile neutropenia. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2014;20:1826-32.
58. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58:3799-803.
59. Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2011;19:1151-8.
60. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi medical journal* 2018;39:878-85.
61. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2013;14:1115-9.
62. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British journal of anaesthesia* 2012;108:452-9.
63. Çalık Başaran N, Karaağaoğlu E, Hasçelik G, Durusu Tanrıöver M, Akova M. Prospective Evaluation of Infection Episodes in Cancer Patients in a Tertiary Care Academic Center: Microbiological Features and Risk Factors for Mortality. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology* 2016;33:311-9.
64. Park Y, Kim DS, Park SJ, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leukemia research* 2010;34:294-300.

65. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2011;17:Cr304-9.
66. Gençer S, Salepçi T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *The Journal of infection* 2003;47:65-72.
67. Mert D, Ceken S, Iskender G, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Journal of infection in developing countries* 2019;13:727-35.
68. Lee YM, Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing practice* 2013;19:557-76.
69. Ahmet Sefa Yeter MGE. Kemoterapi İlişkili Febril Nötropeni Hastalarında Kötü Sonlanımı Öngörebilecek Faktörlerin Araştırılması 2020.
70. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;40:239-45.
71. Osmani AH, Ansari TZ, Masood N, Ahmed B. Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2012;13:2523-6.
72. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Pattern of infection, therapy, outcome and risk stratification of patients with febrile neutropenia in a tertiary care oncology hospital in India. *Indian journal of cancer* 2014;51:470-4.
73. Lal A, Bhurgri Y, Rizvi N, et al. Factors influencing in-hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2008;9:303-8.
74. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2009;64:320-6.
75. Massaro KS, Macedo R, de Castro BS, et al. Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? *Infection* 2014;42:1023-32.
76. García de Gadiana-Romualdo L, Cerezuela-Fuentes P, Español-Morales I, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department. *Biochemia medica* 2019;29:010702.
77. Moon JM, Chun BJ. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emergency medicine journal : EMJ* 2009;26:802-6.

78. Mohindra R, Capoor MR, Puri S, et al. Evaluation of serum galactomannan enzyme immunoassay at two different cut-offs for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with febrile neutropenia. *Indian journal of medical microbiology* 2017;35:237-42.
79. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PloS one* 2018;13:e0199531.
80. Uda H, Suga Y, Toriba E, 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;5:3.
81. Sacar S, Hacıoglu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *Journal of infection in developing countries* 2008;2:359-63.
82. Bekoz H, Kaya Z, Mert A. PB2038 EVOLUATION OF CLINICAL MANIFESTATION IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS. *HemaSphere* 2019;3:920.
83. Rajendranath R, Balasubramaniam VK, Vijayakumar V, Ganesan P, Tenali GS. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India. *Indian journal of cancer* 2014;51:481-6.
84. Müzeyyen Tuğçe BENLİ İŞ. HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI ALMIŞ FEBRİL NÖTROPENİ ATAĞI GEÇİREN HASTALARA VERİLEN AMPİRİK ANTİBİYOTERAPİ UYGUNLUĞUNUN VE MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI. 2020.
85. Zhang Y, Zheng Y, Dong F, 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;13:903-10.
86. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious diseases* 2005;5:431-9.
87. Contreras V, Sepúlveda S, Heredia A. Is the addition of aminoglycosides to beta-lactams in cancer patients with febrile neutropenia needed? *Medwave* 2016;16 Suppl 1:e6379.

EKLER

EK-1 S.B.Ü ONAM FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.02.2022-106568



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-67205993-100--106568
Konu : Dr. Hividar ALTAN' ın Tez Konusu
Onayı

23.02.2022

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

- İlgi : a) 14.01.2022 tarihli Eğitim - Öğretim İşleri (Genel) Dr. Hividar ALTAN' ın Tez Konusu
Onay Formu konulu ve 94824 sayılı yazınız
b) 07.02.2022 tarihli Eğitim - Öğretim İşleri (Genel) Dr. Hividar ALTAN' ın Tez Konusu
Onay Formu konulu ve 101587 sayılı yazınız

İlgide kayıtlı yazınıza istinaden Hastaneniz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
uzmanlık öğrencisi Dr.Hividar ALTAN'ın tez konusu onaylanmış olup hakem değerlendirmesi yazımız
ekinde sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Enver İLHAN
Dekan

Ek:ABD Başkanı Tez Konusu Onay Yazısı (5 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSUB7T1E54* Pin Kodu : 40832

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Kazımdinik Sanayi Cad. No: 7 Bornova/ İzmir

Telefon:0 232 342 18 75 Faks:216 346 36 40

e-Posta:izmirtip@sbu.edu.tr Web:http://sbu.edu.tr

Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Murat YILDIZ

Unvanı: Tıbbi Sekreter



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.02.2022-105058



T.C.
SAĞLIK BLMLER NVERSTES
zmir Tıp Fakltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Başkanlığı

Sayı : E-67205993-100--105058
Konu : EĞitim - Ğretim İşleri (Genel) Dr.
Hividar ALTAN' ın Tez Konusu Onay
Formu

23.02.2022

ZMR TIP FAKLTES DEKANLIĞINA

İlgi : 14.01.2022 tarihli EĞitim - Ğretim İşleri (Genel) Dr. Hividar ALTAN' ın Tez Konusu
Onay Formu konulu ve 94824 sayılı yazı,

SBU zmir Tepecik SUAM Uzmanlık Ğrencilerimizden Hividar ALTAN'ın tez konusu
onaylanmış olup 17.02.2022 tarihinde yapılan akademik kurulumuzda onaylanmış olup hakem
değerlendirme formları ekte sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. şkran KSE
Anabilim Dalı Başkanı

Belge Doğrulama Kodu : *BSDB7L0ME4* Pin Kodu : 07942

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Kazmdirik Sanayi Cad. No: 7 Bornova/ zmir
Telefon: 0 232 342 18 75 Faks: 216 346 36 40
e-Posta: izmirtip@sbu.edu.tr Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi iin: şkran KSE
Unvanı: Anabilim Dalı Başkanı



TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Hividar ALTAN
Kurumu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Araştırma konusu “ Hematolojik maligniteli febril nötropeni hastalarında enfeksiyöz etyolojilerin ve prognostik faktörlerin irdelenmesi “ yeterince tanımlayıcıdır ve uygundur.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Araştırmanın yapılmasına neden olacak sorular hedefe yönelik, özgün ve uygundur.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe uygun olarak yazılmıştır.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmiştir; uygundur.
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygun bir varsayım içermekte, probleme çözüm önermektedir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygun olarak tanımlanmıştır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Araştırma yeri belirtilmiştir.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Araştırılacak denek ve kontrol grupları uygun bir şekilde belirtilmiştir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil sonuç değişkeni febril nötropenide prognostik faktörlerin belirlenmesi, ikincil sonuç değişkeni ise, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan tercih edilmiştir; uygundur. İkincil sonuç değişkeni olarak prognostik faktörlerin mortaliteye etkisi değerlendirilebilir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Retrospektif kesitsel bir çalışma olduğu için hasta dosyalarından elde edilecek verilerin tanımlaması ve süreçler belirtilmiştir; uygundur.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Retrospektif bir çalışma olduğu için istatistikse güç belirtilmemiştir; uygundur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler uygun şekilde belirtilmiştir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, iyi klinik ilkelerine uygunluğu belirtilmiştir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	MesH (Medical Subject Heading) uyumlu ve sayıca uygundur.
Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Melda TÜRKEN SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 14.02.2022

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Hividar Altan
Kurumu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Hematolojik maligniteli febril nötropeni hastalarında enfeksiyöz etyolojilerin ve prognostik faktörlerin irdelenmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygundur
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygundur
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygundur
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygundur
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Retrospektif kesitsel çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Uygundur
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Uygundur
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Uygundur
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Uygundur
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Uygundur
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygundur
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Uygundur
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Uygundur
Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.Gürsel Ersan SBÜ Tepecik EAH

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.





