

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE 2018-2019 YILLARI**  
**ARASINDA TEDAVİ EDİLEN NÖTROPENİK BAKTERİYEMİK OLAN**  
**HASTALAR İLE OLMAYANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI VE 2010-2019**  
**YILLARI ARASINDA DEĞİŞEN GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ**  
**ETİYOLOJİSİNİN, EPİDEMİYOLOJİSİNİN, ANTİBİYOTİK DİRENÇ**  
**MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Dr. Çağlayan Merve AYAZ CEYLAN' ın**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2020**

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE 2018-2019 YILLARI**  
**ARASINDA TEDAVİ EDİLEN NÖTROPENİK BAKTERİYEMİK OLAN**  
**HASTALAR İLE OLMAYANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI VE 2010-2019**  
**YILLARI ARASINDA DEĞİŞEN GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ**  
**ETİYOLOJİSİNİN, EPİDEMİYOLOJİSİNİN, ANTİBİYOTİK DİRENÇ**  
**MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Dr. Çağlayan Merve AYAZ CEYLAN' ın**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Murat AKOVA**

**ANKARA**  
**2020**

## TEŞEKKÜR

Sadece tez sürecinde değil her şartta, koşulsuz desteği ve katkısından dolayı eşim Dr. Serdar Ceylan’a,

Her daim yanımda olan biricik annem, babam ve kardeşime,

Tez çalışmam sırasında yoluma ışık tutan; hoşgörü ve deneyimini her zaman benimle paylaşan tez danışmanım, sevgili hocam Murat Akova’ya,

Hacettepe Hastaneleri Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde çalışan başta sevgili hocalarım, tüm doktor arkadaşlarıma ve görevlilere,

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndaki çalışma arkadaşlarım ve sayın hocalarıma en derin saygı ve sevgilerimi sunarak teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Giriş:** Hematolojik hastalığı olan ve/veya kök hücre nakli (KHN) yapılan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bakteriyemi, kontaminasyon riskinin az olması ve antibiyogram çalışılma şansı olduğu için bu hastalarda önem arz etmektedir. Araştırmamızın amacı; hematolojik hastalığı olan ve/veya kök hücre nakli yapılan febril nötropenik hastaları prospektif olarak takip ederek bakteriyemi gelişmesini etkileyen faktörler, mortalite oranları ve mortaliteyi etkileyen faktörler açısından araştırmak ve 2010-2019 ilk 5 ayını kapsayacak şekilde üreyen mikroorganizmaların etken dağılımını, antibiyotik duyarlılığını belirlemektir.

**Yöntem:** 01.01.2010-31.05.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde takip edilen gram negatif (GN) basillere bağlı bakteriyemisi olan ve olmayan yetişkin hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmanın retrospektif ve prospektif gözlemsel olarak yapılmıştır. Retrospektif dönemde (01.01.2010-28.02.2018) 211 bakteriyemik, prospektif dönemde (01.03.2018-31.05.2019) ise 66 bakteriyemik olan ve 132 bakteriyemik olmayan hasta toplanmıştır. Bakteriyemik olan hastaların 2010-2019'un ilk 5 ayını içeren süreç içerisinde kan kültüründen izole edilen GN bakteri üremeleri, mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hematolojik hastalığı olan ve/veya KHN yapılmış bir hastada; erkek cinsiyet 2.77 kat, bakteriyemi öncesi radyoterapi verilmesi 5.16 kat, bakteriyemi öncesi steroid verilmesi 3.47 kat, eşlik eden enfeksiyon olduğunda 2.69 kat, sistolik kan basıncı <90 mmHg olunca 3.35 kat, septik şok varlığı 2.90 kat, 30 gün içinde antibiyotik kullanımı 19.37 kat, son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı varlığı 20.69 kat, dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı 2.82 kat, bakteriyemi öncesi 1 birimlik nötropenik gün artışı 1.10 kat ve yatış süresinde 1 birimlik uzama 1.09 kat bakteriyemi gelişme riskini arttırmaktadır. Bakteriyemik olan hastalarda graft-versus-hastalığı varlığı 30 kat, hastalığın tedaviye dirençli olması 18.17 kat, bakteriyemi öncesi 48 saat veya daha uzun süredir idrar sondası olması 24.23 kat, eşlik eden enfeksiyon olması 15.96 kat, bakteriyemi öncesi sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 6.074 kat, septik şok varlığı 9.42 kat, karbapeneme dirençli GN bakteri üremesi 3.42 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 90.25 kat, entübasyon yapılması 59.5 kat, hedefe yönelik tedavide

kolistin tedavisi verilmesi 8.4 kat ve hastanede yatış süresinin 1 gün artması 0.98 kat bakteriyemi sonrası 30 günlük mortaliteyi arttırmaktadır. Kemoterapi (KT) verilmesi 20 kat ve uygun ampirik tedavi ise 16.6 kat mortaliteyi azaltmaktadır. Bakteriyemik olmayan hastalarda ise hastalığın tedaviye dirençli olması 27.38 kat, sistolik kan basıncı < 90 mmHg olması 9.04 kat, septik şok varlığı 65 kat, kolistinin nihai tedavide tercih edilmesi 11.67 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 72.67 kat, entübasyon uygulanması 39.64 kat, ateş (FEN) sonrası nötropeninin devam etmesi 1.046 kat ve son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı 3.6 kat mortaliteyi arttırmaktadır. Hastalara FEN öncesi KT verilmesi 6.7 kat, koloni stimulan uygulanması 6.3 kat mortaliteyi azaltmaktadır. On yıllık süredeki kültürler değerlendirildiğinde, çok ilaca dirençli bakteriler ( $p=0.03$ ) ile karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae'larda ( $p=0.02$ ) yıllar içerisinde artış eğilimi görülmüştür. Gram negatif bakterilerdeki karbapeneme direnç ( $p=0.10$ ), ESBLs üretimi ( $p=0.13$ ), ESBLs üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ( $p=0.32$ ) açısından yıllar içerisinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmada bakteriyemi ve mortalite gelişmesini etkileyen birçok faktör bulunmuştur. Bu faktörlerin hepsinin düzeltilmesi veya önlenmesi elbette ki mümkün değildir. Ancak gereksiz üriner ve santral kateterlerin çekilmesi, uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılması, hastaların uzun süre hastanede yatırılmaması, nötropeni gelişme riski yüksek olan hastalarda dikkatli olunması, hastalara uygun profilaksilerin doğru zamanda başlanması, eşlik eden enfeksiyonların ivedilikle tedavi edilmesi, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların erken tanımlanması, invaziv işlemler seçilirken ve uygulanırken dikkatli olunması, bakteriyemi açısından yüksek riskli olan hastaların tanımlanması, dirençli bakteriyemi gelişme riski olan hastalarda uygun ampirik tedavi verilmesi uygulanabilecek genel öneriler gibi görünmektedir.

## ABSTRACT

**Introduction:** Number of patients with hematological disease and/or stem cell transplantation (HSCT) is increasing day by day. Bacteremia is important because of low risk of contamination and antibiogram study in this group of patients. Purpose of our research; to investigate factors affecting bacteremia development, mortality rates and mortality factors in febrile neutropenic patients with hematological disease and/or stem cell transplantation prospectively, and to determine the agent distribution and antibiotic susceptibility of microorganisms that reproduce from 2010 to the first 5 months of 2019.

**Method:** Among adult patients with bacteremia due to gram negative (GN) bacilli and patients without bacteremia followed at Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals between 01.01.2010-31.05.2019 was selected for study. The study was conducted retrospectively and prospectively observationally. In retrospective period (01.01.2010-28.02.2018), 211 bacteremic patients, in prospective period (01.03.2018-31.05.2019), 66 bacteremic and 132 non-bacteremic patients were collected. Bacteremic patients' GN bacteria reproduction, antibiotic susceptibility and resistance mechanisms of microorganisms were compared from blood culture from 2010 and to the first 5 months of 2019.

**Results:** In patients with hematological disease and/or HSCT; male sex 2.77 times, radiotherapy before bacteremia, 5.16 times, steroid administration before bacteremia 3.47 times, concomitant infection with bacteremia 2.69 times, systolic blood pressure <90 mmHg 3.35 times, presence of septic shock 2.90 times, antibiotic use within 30 days 19.37 times, presence of intensive care hospitalization in the last 3 months 20.69 times, presence of colonization with resistant bacteria 2.82 times, 1 day increase of neutropenia before bacteremia 1.10 times, and 1 day prolongation of hospital stay 1.09 times increases risk of developing bacteremia. Presence of graft-versus-disease is 30 times, disease is resistant to treatment 18.17 times, 48 hours or longer urinary catheter presentation before bacteremia 24.23 times, concomitant infection with bacteremia 15.96 times, systolic blood pressure <90 mmHg before bacteremia 6.074 times, presence of septic shock 9.42 times, carbapenem-resistant GN bacteria growth 3.42 times, need of intensive care 90.25 times, intubation 59.5 times, administration of

colistin in targeted therapy 8.4 times, and 1 day prolongation of hospital stay 0.98 times increases 30-day mortality in bacteremic patients after bacteremia occurs. Chemotherapy (CT) given before bacteremia develops 20 times and appropriate empirical treatment 16.6 times reduces mortality. In non-bacteremic patients, disease is resistant to treatment 27.38 times, systolic blood pressure <90 mmHg 9.04 times, presence of septic shock 65 times, administration of colistin in targeted therapy 11.67 times, need for intensive care 72.67 times, intubation 39.64 times, continuation of neutropenia after fever (FEN) 1.046 times and use of antibiotics in the last 30 days 3.6 times increases mortality rates. Administration of CT before FEN 6.7 times and administration of colony stimulants 6.3 times to patients reduces mortality rates. When cultures over the ten-year period were evaluated, an increase trend was observed in multidrug-resistant bacteria ( $p = 0.03$ ) and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ( $p = 0.02$ ) over the years. There was no significant change in resistance to carbapenems ( $p=0.10$ ), production of ESBLs ( $p=0.13$ ) and ESBLs producing rates in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* ( $p=0.32$ ).

**Conclusion:** Many factors affecting bacteremia and mortality were found in our study. Of course, it is not possible to correct or prevent all of these factors. However, removal of unnecessary urinary and central catheters, avoiding inappropriate antibiotics, not being hospitalized for long, being careful in patients who have a high risk of developing neutropenia, starting appropriate prophylaxis at the right time, treating concomitant infections promptly, early identification of patients in need of intensive care, being careful of selection and application of invasive procedures, identification of patients at high risk for bacteremia, and appropriate empirical treatment in patients at risk of developing resistant bacteremia are general recommendations that can be applied include early identification of patients.

**İÇİNDEKİLER**

|                                                                                            |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                                            | iii  |
| <b>ÖZET</b>                                                                                | iv   |
| <b>ABSTRACT</b>                                                                            | vi   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                                         | viii |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>                                                             | x    |
| <b>TABLolar</b>                                                                            | xiii |
| <b>ŞEKİLLER</b>                                                                            | xv   |
| <b>GRAFİKLER</b>                                                                           | xvi  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                                    | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                                   | 2    |
| 2.1. Nötropeni ve Ateşin Tanımı                                                            | 2    |
| 2.2. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Risk Değerlendirmesi                          | 2    |
| 2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Ateş Etiyolojisi ve<br>Enfeksiyonların Sınıflandırılması | 7    |
| 2.4. Febril Nötropenik Hastalarda Görülen Enfeksiyon Etkenleri                             | 13   |
| 2.5. Febril Nötropenik Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanıda<br>Kullanılan Yöntemler      | 18   |
| 2.5.1. Öykü Alınması                                                                       | 18   |
| 2.5.2. Fizik Muayene                                                                       | 18   |
| 2.5.3. Laboratuvar Testleri ve Kültürler                                                   | 18   |
| 2.5.4. Radyolojik İnceleme                                                                 | 19   |
| 2.6. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi ve Tedavi Süreleri                              | 21   |
| 2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Profilaksi                                | 33   |
| 2.7.1. Antibakteriyel profilaksi                                                           | 33   |
| 2.7.2. Antifungal profilaksi                                                               | 33   |
| 2.7.3. Antiviral profilaksi                                                                | 33   |
| <b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>                                                               | 35   |
| 3.1. Bireyler                                                                              | 35   |
| 3.2. Çalışma Protokolü                                                                     | 35   |
| 3.3. İstatiksel Analizler                                                                  | 36   |
| 3.4. Araştırmanın Etik Yönü                                                                | 37   |

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                                                                             | 37 |
| 4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri                                                                                         | 37 |
| 4.2. Hastaların Bakteriyemi/Febril Nötropeni Öncesi Klinik Özellikleri                                                                         | 40 |
| 4.3. Hastaların Mikrobiyolojik Özellikleri                                                                                                     | 42 |
| 4.4. Hastaların Bakteriyemi/ Febril Nötropeni Sonrası Klinik Özellikleri                                                                       | 45 |
| 4.5. Hastaların Tedavi Özellikleri                                                                                                             | 47 |
| 4.6. Hastaların Mortalite Özellikleri                                                                                                          | 50 |
| 4.7.Yıllar İçerisindeki Gram Negatif Bakteri Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Antibiyotik Duyarlılık ve Direnç Mekanizmalarının Değerlendirilmesi | 62 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                                                                             | 66 |
| <b>6. KISITLILIKLAR</b>                                                                                                                        | 83 |
| <b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                                                                                    | 84 |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>                                                                                                                            | 85 |
| <b>9. EKLER</b>                                                                                                                                | 92 |
| Ek-1: Etik Kurul Onayı                                                                                                                         | 92 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|           |                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------|
| %         | Yüzde                                                            |
| ACB       | <i>Acinetobacter baumannii</i>                                   |
| ALL       | Akut Lenfositler Lösemi                                          |
| AML       | Akut Myelositer Lösemi                                           |
| BOS       | Beyin Omurilik Sıvısı                                            |
| CFU       | Koloni Oluşturan Birim                                           |
| CISNE     | The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia                 |
| CMV       | Cytomegalovirus                                                  |
| CRE       | Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>                    |
| CRP       | C- reaktif protein                                               |
| CSF       | Koloni Stimüle Edici Faktör                                      |
| ÇİD       | Çok İlaç Dirençli                                                |
| DİK       | Disemine İntravasküler Koagülopati                               |
| DSÖ       | Dünya Sağlık Örgütü                                              |
| EBV       | Ebstein-Barr Virüs                                               |
| EORTC/MSG | Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu/ Mikoloji Çalışma Grubu |
| ESBLs     | Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktazlar                             |
| FEN       | Febril Nötropeni                                                 |
| GA        | Güven Aralığı                                                    |
| GİS       | Gastrointestinal Sistem                                          |
| GN        | Gram Negatif                                                     |
| GP        | Gram Pozitif                                                     |
| GPEA      | Gram Pozitif Etkili Ajan                                         |
| HBV       | Hepatit B Virüs                                                  |
| HCV       | Hepatit C Virüs                                                  |
| HHV-6     | Human Herpes Virüs-6                                             |
| HKHN      | Hematolojik Kök Hücre Nakli                                      |
| HL        | Hodgkin Lenfoma                                                  |
| HSV       | Herpes Simplex Virüs                                             |

|         |                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------|
| HZV     | Herpes Zoster Virus                                         |
| IQR     | Çeyrekler Arası Aralık                                      |
| IV      | İntravenöz                                                  |
| KDE     | Kan Dolaşım Enfeksiyonları                                  |
| KHN     | Kök Hücre Nakli                                             |
| Kİ-KDE  | Kateter İle İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonları             |
| KLL     | Kronik Lenfositik Lösemi                                    |
| KML     | Kronik Myelositer Lösemi                                    |
| KMML    | Kronik Myelomonositik Lösemi                                |
| KOAH    | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                         |
| KRKP    | Karbapeneme dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>           |
| KRPA    | Karbapeneme dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          |
| KT      | Kemoterapi                                                  |
| KNS     | Koagülaz Negatif Stafilokok                                 |
| LP      | Lomber Ponksiyon                                            |
| MASCC   | The Multinational Association for Supportive Care in Cancer |
| MDS     | Myelodisplastik Sendrom                                     |
| MRG     | Manyetik Rezonans Görüntüleme                               |
| MRS     | Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>             |
| MSS     | Merkezi Sinir Sistemi                                       |
| N       | Sayı                                                        |
| NBA     | Nedeni Bilinmeyen Ateş                                      |
| NHL     | Non-Hodgkin Lenfoma                                         |
| PCP     | Pneumocystis jirovecii pnömonisi                            |
| PCR     | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                                 |
| PİP-TAZ | Piperasilin-Tazobaktam                                      |
| RR      | Rölatif Risk                                                |
| RSV     | Respirator Sinsityal Virus                                  |
| RT      | Radyoterapi                                                 |
| SVK     | Santral Venöz Kateter                                       |
| SS      | Standart Sapma                                              |

TPN

Total Parenteral Nütrisyon

VRE

Vankomisine Dirençli Enterokok



## TABLOLAR

### Tablo

|     |                                                                                                                      |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.  | MASCC kriterleri                                                                                                     | 3  |
| 2.  | Febril nötropeni sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek riskli belirlenmesinde kullanılan klinik kriterler | 4  |
| 3.  | Talcott sınıflaması                                                                                                  | 5  |
| 4.  | The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia kriterleri                                                          | 5  |
| 5.  | Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri                                                  | 12 |
| 6.  | Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri                                                                            | 12 |
| 7.  | Nötropenik hastalarda sık görülen bakteriyel patojenler                                                              | 15 |
| 8.  | Febril nötropenik hastalarda görülen mikroorganizmalar                                                               | 17 |
| 9.  | Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler                                        | 20 |
| 10. | Nötropenik ateş ile başvuran hastalarda ampirik tedaviye GP etkili ajan eklenmesi gereken durumlar                   | 26 |
| 11. | Dirençli patojenler ve kullanılan antibiyotikler                                                                     | 28 |
| 12. | Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri                                                                    | 40 |
| 13. | Hastalarının bakteriyemi/FEN öncesi klinik özellikleri                                                               | 42 |
| 14. | Bakteriyemik olan hastaların mikrobiyolojik özellikleri                                                              | 44 |
| 15. | Bakteriyemik olmayan hastalarının mikrobiyolojik özellikleri                                                         | 45 |
| 16. | Hastalarının bakteriyemi/FEN sonrası klinik özellikleri                                                              | 47 |
| 17. | Hastalarının tedavi özellikleri                                                                                      | 50 |
| 18. | Bakteriyemi gelişimini etkileyen faktörler                                                                           | 51 |
| 19. | Bakteriyemik olan hastalarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler                        | 52 |
| 20. | Bakteriyemik olan hastalarda 7 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler                                                | 56 |
| 21. | Bakteriyemik olan hastalarda 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler                                               | 57 |
| 22. | Bakteriyemik olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler                                               | 58 |

- |     |                                                                                                  |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 23. | Bakteriyemik olmayan hastalarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler | 59 |
| 24. | Bakteriyemik olmayan hastalarda 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler                        | 62 |



## ŞEKİLLER

### Şekil

|    |                                                                                         |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve ayaktan tedavi yaklaşımı              | 7  |
| 2. | Ayaktan hastaların ampirik antibiyotik tedavisinin 72. saatin sonunda değerlendirilmesi | 22 |
| 3. | Eskalasyon yöntemi                                                                      | 24 |
| 4. | De-eskalasyon yöntemi                                                                   | 25 |
| 5. | Febril nütropeni tanılı hastaların değerlendirilmesi                                    | 30 |
| 6. | Ampirik tedavinin 2-4. gününde ateşi devam eden hastaların değerlendirilmesi            | 31 |
| 7. | Ateşi >4 günden devam eden hastaların değerlendirilmesi                                 | 32 |

## GRAFİKLER

### Grafik

1. Bakterilerin yıllar içerisindeki dağılımı 63
2. Direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları 63
3. *Escherichia coli*'nin direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları 64
4. *Klebsiella pneumoniae*'nin direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları 65
5. *Pseudomonas aeruginosa*'nın direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılıkları 65

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik hastalığı olan ve/veya kök hücre nakli (KHN) yapılan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle hastaların takiplerinde karşılaşılan sorunlar hematoloji, medikal onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji uzmanlarını ve hastane enfeksiyon Bakteriyemik olmayan birimlerini yakından ilgilendirmektedir.

Nötropeni ve eşlik eden ateş bu hasta gruplarında en sık karşılaşılan hastaneye yatış veya uzamış hastane yatış nedenlerinin başında gelmektedir. Nötropenik ateş klinik acil bir durumdur ve hızlıca ampirik olarak antibiyotik başlamayı gerektirir. Zamanında ve uygun başlanmayan antibiyotik tedavisi hastalarda artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.

Bu hastalarda sıklıkla bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, ishal ve yumuşak doku enfeksiyonu görülmektedir. Bakteriyemi hastalık grupları içerisinde mikrobiyolojik olarak kültürde üretme kolaylığı, kontaminasyon riskinin az olması ve antibiyogram çalışılma şansı olduğu için önem arz etmektedir. Yıllar içerisinde bakteriyemi etkenleri ve direnç profilleri değişiklik göstermiştir. Bu nedenle bakterilerin direnç ve etken dağılımını bilmek ve hasta gruplarında riskli hastayı ayırmak için önem taşımaktadır.

Araştırmamızın amacı; Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri'nde takip edilen hematolojik hastalığı olan ve/veya kök hücre nakli yapılan febril nötropenik hastaları prospektif olarak takip ederek kan kültürlerinde gram negatif bakteri üreyen hastalar ile üremeyen hastaları bakteriyemi gelişmesini etkileyen faktörler, mortalite oranları ve mortaliteyi etkilen faktörler açısından karşılaştırmak ve 2010-2019 ilk 5 ayını kapsayacak şekilde üreyen mikroorganizmaların etken dağılımını, antibiyotik duyarlılığını belirlemektir. Bu sayede yıllar içerisinde değişen gram negatif bakteriyemi etiyolojisini, epidemiyolojisini ve direnç mekanizmalarını saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NÖTROPENİ ve ATEŞİN TANIMI

Hematolojik malign hastalığı olan ve/veya KHN yapılan hastalarda, bazen hastalık ile ilişkili bazen hastalığın tedavisi sırasında verilen radyoterapi, kemoterapi ajanlarına ikincil olarak nötropeni gelişir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $<1,000/\mu\text{L}$  altında olması veya 48 saat içerisinde MNS  $< 500/\mu\text{L}$  altına düşmesidir. Ancak nötropeni kendi içerisinde; ağır nötropeni MNS  $< 500/\mu\text{L}$  ve derin nötropeni MNS  $< 100/\mu\text{L}$  olarak sınıflandırılır. Fonksiyonel nötropeni ise nötrofil sayısından bağımsız bir tanımlama olup hematolojik malignitesi olan hastalarda kan dolaşımında bulunan nötrofillerin fonksiyonlarını yerine getirememesini ifade etmektedir. Ateş ise ağızdan ölçülen vücut ısısının tek seferde  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  olması veya  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  1 saatten uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (1).

Nötrofiller, enfeksiyonlara karşı konağın savunma mekanizmalarının başında gelir ve nötropeni derinliği, süresi bakteriyel ile fungal enfeksiyonlar için risk oluşturur (1).

Ateş ise hematolojik malign hastalığı olan ve/veya KHN yapılan hastalarda enfeksiyonun en önemli göstergesi ve bazen de tek semptomu olabilir. Ancak klinikte bu tür hastaların normotermik ve hipotermik olduğu durumlarda da enfeksiyon gelişebildiği bilinmektedir (1, 2).

Febril nötropeni ile başvuran hastalar hızlıca değerlendirilmeli, altta yatan hastalığın durumu, hasta için geçerli olan risk faktörler belirlenerek uygun ampirik antibiyotik tedavisi en geç 1 saat içinde başlanmalıdır (2). Çünkü bu hastalarda mortalite ve morbidite riski artmıştır .

### 2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Febril nötropenik hastada, ampirik antibiyotik tedavisini ve prognozu etkileyecek olan enfeksiyon risk değerlendirmesini yapmak birincil öncelik arz etmektedir. Bu amaçla kullanılan birkaç sınıflama mevcuttur. Klinikte en sık kullanılan risk sınıflama indeksi 2002 yılında tanımlanan; The Multinational

Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) olarak bilinen skorlama sistemidir (3). Bu skorlama sistemi sayesinde antibiyotik süresi, antibiyotik verilmiş yolu ve tedavinin uygulama şekli (ayaktan/yatan hasta) belirlenmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** MASCC kriterleri

| Özellikler                                                                                                                                                                                             | Puan        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı* <ul style="list-style-type: none"> <li>Asemptomatik veya hafif semptomlar</li> <li>Orta derece semptomlar</li> <li>Ağır derece semptomlar</li> </ul> | 5<br>3<br>0 |
| Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)                                                                                                                                                  | 5           |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması                                                                                                                                                           | 4           |
| Solid tümörlü veya hematolojik kanseri olup, önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması                                                                                                               | 4           |
| İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması                                                                                                                                                      | 3           |
| Ayaktan başvuran hasta                                                                                                                                                                                 | 3           |
| Yaş <60 olması                                                                                                                                                                                         | 2           |

\*Sadece birini seçiniz.

Skorlama sistemine göre alınabilecek en yüksek puan 26'dır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığından (KOA) kast edilen febril nötropeni atağı sırasında aktif bronşit, amfizem, azalmış zorlu ekspiratuar volüm olması veya oksijen tedavisi ve/veya bronkodilatör ihtiyacı olmasıdır. Yüksek riskli hastalarda MASCC skoru 21'in altındadır. Skoru düşük çıkan hastalar ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdırlar. Düşük riskli hastalarda MASCC skoru  $\geq 21$ 'dir. Bu hastalar oral antibiyotik tedavisi verilerek ayaktan takip edilebilirler (1, 2, 4).

Hastaların risk değerlendirmesinde MASCC skoru ile birlikte klinik kriterlerde kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu kriterleri olan hastalar ampirik intravenöz (IV) antibiyotik açısından hastaneye yatırılarak izlenmelidir (1).

**Tablo 2.** Febril nötropeni sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek riskli belirlenmesinde kullanılan klinik kriterler

1. 7 günden uzun sürmesi beklenen derin nötropeni (MNS < 100/ $\mu$ L)
2. Eşlik eden komorbid durumlar
  - Hemodinamik bozukluk
  - Yutma güçlüğüne ve ağır diyareye neden olan oral veya gastrointestinal sistem (GİS) mukoziti
  - Karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyarenin eşlik ettiği GİS semptomları
  - Yeni gelişen nörolojik veya mental durum değişikliği
  - Özellikle kateter tünel enfeksiyonunun olduğu intravasküler kateter enfeksiyonu
  - Yeni gelişen akciğer infiltrasyonu veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
3. Hepatik yetmezlik bulgusu (aminotransferaz düzeyi > 5X normal değerler) veya renal yetmezlik olması (kreatinin klirensinin <30 mL/min)
4. Kök hücre nakli hazırlık aşamasında beklenen uzamış nötropeni
5. Akut myeloid lösemi (AML) için verilen indüksiyon tedavisi

Hastaların ayaktan izlenmesinde kullanılan diğer risk skrolama sistemi Talcott kurallarıdır (Tablo 3). Bu kurallar belirlenirken hem solid tümörler hem de hematolojik malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kurallara göre grup 4'te yer alan hastalar ayaktan izlem için uygun bulunmuştur (5, 6).

**Tablo 3.** Talcott sınıflaması

| Grup | Özellikleri                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| I    | Ateş geliştiği sırada hastanın hastanede yatması                                              |
| II   | Ayaktan hasta olması ancak eşlik eden morbiditenin hastane yatışı gerektirmesi                |
| III  | Eşlik eden hastalığı olmayan hastada kanserin Bakteriyemik olmayan altında olmaması           |
| IV   | Ayaktan hastada eşlik eden morbidite olmaması ve kanserin Bakteriyemik olmayan altında olması |

Yapılan bir çalışmada MASCC ve Talcott risk sınıflama skorlarının düşük riskli olarak sınıfladığı hastalarda sırasıyla;  $\leq 11\%$  ve  $7\%$  oranında ciddi komplikasyonlar geliştiğini göstermiştir (7). Bu nedenle hastaları değerlendirmek için ek olarak The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) skoru da kullanılabilir (Tablo 4). Bu skor, orta-ağır derecede kemoterapi alan solid organ tümörlü hastalara uygulanabilir görünmektedir. Akut lösemi, kök hücre nakli yapılan hastalar ile siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednison dışı kemoterapi verilen hastalar lenfoma hastaları ise çalışma dışı bırakılmıştır. Bu skorlama sisteminde ise 0 puan alan hastalar ağır komplikasyon gelişimi açısından düşük riskli kabul edilmektedir (2).

**Tablo 4.** The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia kriterleri

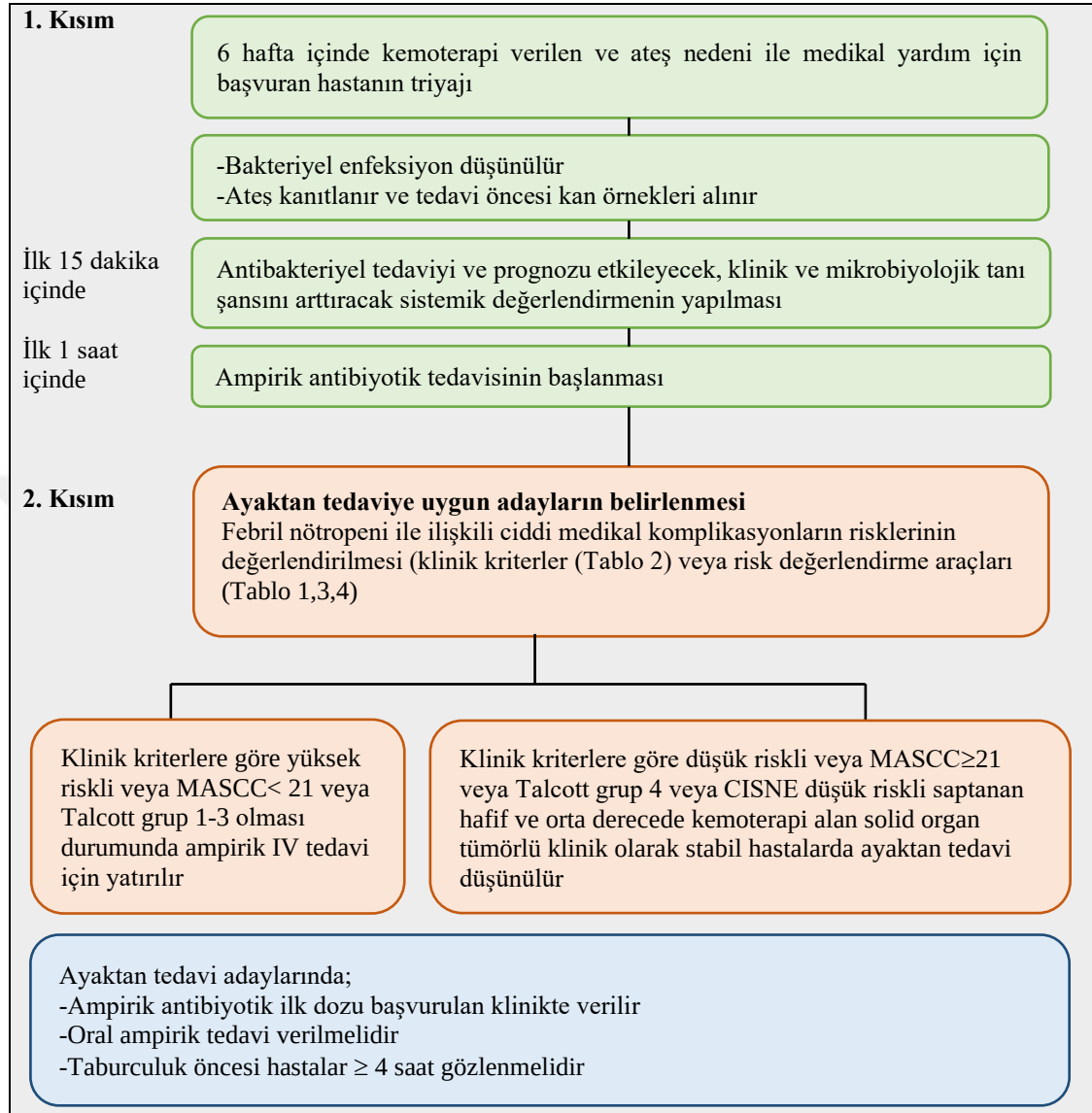
| Açıklayıcı Değişkenler*                                                                                                                                                                         | Puanlama |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu $\geq 2$                                                                                                                                   | 2        |
| KOAH varlığı                                                                                                                                                                                    | 1        |
| Kronik kardiyovasküler hastalık varlığı                                                                                                                                                         | 1        |
| National Cancer Institute Common Toxicity kriterine göre $\geq 2$ evre mukozit varlığı                                                                                                          | 1        |
| Monosit sayısı $< 200/\mu\text{L}$ olması                                                                                                                                                       | 1        |
| Stres ilişkili hiperglisemi varlığı                                                                                                                                                             | 2        |
| *Altı değişken ile 0 ile 8 arasında değişen bir skor elde edilmiştir. Bu sayede hastalar 3 prognostik sınıfa ayrılır: düşük risk (0 puan), orta risk (1-2 puan) ve yüksek risk ( $\geq 3$ puan) |          |

Diğer bir yaklaşım ise ampirik tedavinin hasta düşük riskli febril nütropeni kabul edilse dahi IV başlanması, taburculuk ve IV tedaviden oral tedaviye geçişin değerlendirmesinin 8, 24 veya 48 saat sonra hastanın kliniği stabil ve GİS emilimi yeterli ise yapılması şeklindedir. Bu tür yaklaşımda etkili ve güvenli bulunmuştur (8).

Eğer hasta ayaktan antibiyotik tedavisi ile taburcu edilecekse hastanın taburculuktan sonraki 24 saat ve 1 hafta içinde tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca hastanın taburcu edilirken uygun tıbbi yardıma 1 saat içinde ulaşılabilir durumda olup olmadığı, evde bakım durumunun yeterliliği ve hastaneye ulaşım durumu teyit edilmelidir. Ateş tekrarlırsa veya yeni enfeksiyonu gösteren bir semptom oluşursa hastanın yatırılarak ampirik IV tedavisinin verilmesi düşünülmelidir (1).

Febril nütropenik hastada ayaktan tedavi planlanan hastalarda anahtar öneriler aşağıda özetlenmiştir (2) (Şekil 1).

**Şekil 1.** Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi ve ayaktan tedavi yaklaşımı



### 2.3. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ATEŞ ETİYOLOJİSİ VE ENFEKSİYONLARIN SINIFLANDIRILMASI

Ateş, nötropenik hastalarda iltihabi yanıt azaldığı için enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Kemoterapi alan hastaların 80%'inden fazlasında, nötropeni sırasında en az 1 ateş atağı geçirildiği gösterilmiştir (9). Febril nötropeni ile başvuran hastaların 80%'inde altta yatan bakteriyel, viral veya fungal bir etkenle enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Hastaların kalan %20'sinde ateş enfeksiyon dışı sebeplerden; graft-versus-host hastalığı (GVHH), engraftman sendromu, altta yatan

hastalığın aktivasyonu, transfüzyon ilişkili, ilaç ilişkili toksisite ve anti-tümör cevaplardan kaynaklanmaktadır (10).

Nötropenik hastalarda febril atak değerlendirilirken başlangıç ve izleme dönemlerinde şu şekilde sınıflama yapılmaktadır (11):

**Nedeni bilinmeyen ateş (NBA);** ateşi olan nötropenik hastada kültürlerin steril kalıp, 3. günde henüz tanıya ulaşamadığı, etken ve odağın belirlenemediği enfeksiyonlar,

**Klinik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar;** klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar (örn; klinik olarak pnömoni, perianal enfeksiyon, selülit varlığı ancak etkenin üretilmemiş olması gibi),

**Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar;** kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (11).

Nötropenik ateşli dönemlerinde görülen enfeksiyonların ancak 20%-30%'u klinik olarak kanıtlanabilmektedir. Gastrointestinal sistem, akciğer, cilt en sık karşılaşılan enfeksiyon alanlarıdır (1). Bu enfeksiyonların sınıflandırılması ve tanımları şu şekildedir:

**Kan dolaşım enfeksiyonları (KDE)/bakteriyemi;** kan dolaşımındaki canlı bakteriyel veya fungal mikroorganizmaların (bir veya daha fazla kan kültüründe kanıtlanmış) ortaya çıkardığı klinik, laboratuvar ve hemodinamik göstergelerde değişikliğe neden olan inflamatuvar cevap sendromudur (12). Mikrobiyolojik olarak tanımlanması ve primer kan dolaşım enfeksiyon kriterleri ise şu şekildedir (13):

**a.** En az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir odaktaki enfeksiyon ile ilişkili olmaması.

**b.** Hastada ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), titreme veya hipotansiyondan en az birinin olması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- Ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus spp.*, *Propionobacterium spp.*, koagülaz negatif stafilokok

(KNS) veya mikrokoklar) farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla sayıda kan kültüründe üremesi,

- İntravenöz kateteri olan bir hastada ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus spp.*, *Propionobacterium spp.*, KNS veya mikrokoklar) en az bir kan kültüründe üremesi ve hekimin üremeye uygun antimikrobiyal tedavi başlaması,
- Kanda patojene (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya grup B streptokok) ait antijenin saptanması ve bu pozitif laboratuvara sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması.

Febril nötroopenik hastalarda KDE oranları profilaktik antibiyotik tedavisi verilip verilmediğine göre değişmekle birlikte rutin kan kültürlerinde 20% oranında saptanmaktadır (14).

**İntravasküler kateter ile ilişkili enfeksiyon tanımları;** hematolojik malignitesi olan hastalarda kateter sık kullanılan bir araçtır. Kemoterapi verilmesi, büyük damar yolu sağlanması, sepsis yönetimi, kök hücre toplanması gibi klinik durumlarda ihtiyaç duyulmaktadır. Sıklıkla kullanılan bu araçta enfeksiyonlar görülmektedir.

Bu enfeksiyona ilişkin tanımlar aşağıda verilmiştir (13) :

**İntravasküler kateter ile ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlar (Kİ-KDE);** kan dolaşım enfeksiyonu ve intravasküler kateter varlığı ile birlikte >1 fazla periferik venden alınan kan kültüründe pozitiflik olması ve kliniği açıklayabilecek başka bir enfeksiyon odağı olmamasıdır. Aşağıdakilerin en az birinin bulunması gerekmektedir:

**a.** Periferik kan kültürü ve kateterden alınan semikantitatif (>15 cfu/kateter segmenti) veya kantitatif kültürden (>10<sup>3</sup> cfu (colony-forming unit)/kateter segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı türden ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip),

**b.** Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde santral venöz kateter (SVK)/periferik kan kültüründeki üreme oranının  $\geq 5/1$  olması,

c. Santral venöz kateterden alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla  $> 2$  saat erken üreme saptanması.

**Kolonize kateter;** klinik bulgu olmadan, kateter ucu, cilt altı kateter segmentinden alınan kültürlerde  $\geq 15$  cfu (semikantitatif kültür) veya  $> 10^3$  cfu (kantitatif kültür) mikroorganizma üremesi veya kateter birleşme yerinde mikroorganizma üremesidir.

**Çıkış-yeri enfeksiyonu;** kateter çıkış yerinin  $< 2$  cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon veya pürülan akıntı olması durumudur. Birlikte ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanabilir.

**Cep enfeksiyonu;** portlu kateterlerde, rezervuar üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan akıntı saptanması durumudur.

**Tünel enfeksiyonu;** kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca  $> 2$  cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet ve endürasyon saptanması olarak tanımlanır.

**Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik enfeksiyon;** infüzyon materyali ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesidir.

**Pnömoni;** tüm popülasyonda olduğu gibi hematolojik maligniteli hastalarda da pnömoni sık karşılaşılan bir enfeksiyondur. Basit bir tanımlama ile ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla seyreden, görüntüleme yöntemlerinde akciğerde görülen infiltrasyonla tanısı konulan bir hastalıktır. Toplum kökenli, hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoniler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Tanı yöntemleri ve tedavide kullanılacak ilaçlar nütropenik hastalar söz konusu olduğu için bu gruplar arasında farklılık göstermektedir. Derin nütropenisi  $>10$  günden uzun süren hastaların 25%'inde akciğerde infiltrasyon gelişmektedir (15).

**Üriner sistem enfeksiyonu;** febril nütropenik hastalarda eğer üriner enfeksiyon ile ilişkili belirti ve bulgu yok ise (örn; disüri, hematüri, noktüri, üriner inkontinans gibi) rutin idrar kültürü yapılması önerilmemektedir. Ancak üriner kateter varsa ve hastanın rutin idrar tahlilinde anormallik mevcutsa kültür alınması önerilmektedir (1). Üriner kateteri olmayan hastalarda semptomlar ile birlikte  $>10^5$

cfu/mL bakteriüri olması üriner sistem enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (16). Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ise kalıcı üretral, kalıcı suprapubik kateter veya aralıklı kateterizasyonu olan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu ilişkili semptomlar ile birlikte  $\geq 1$  bakteri cinsinin  $\geq 10^3$  cfu/mL kateterden alınan tek idrar örneğinde yada üretral, suprapubik veya kondom kateter çıkarıldıktan 48 saat sonra orta akım idrarla alınan idrar örneğinde üremesidir (17). Kandida ilişkili üriner enfeksiyonlarda nötroopenik hastalarda görülebilir. Ateş tek semptom olabileceği için bu hastalarda invaziv kandidiyazisi önlemek amacıyla idrardaki üremeler tedavi edilmelidir (18).

**Gastrointestinal sistem enfeksiyonları;** nötroopenik hastalarda, GİS semptomları (örn; kusma, diyare, karın ağrısı) mevcutsa abdomen tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır. Diyaresi ve sağ alt kadranda ağrısı olan hastalarda olası bir nötroopenik enterokolit için *Clostridium difficile* toksin taraması yapılmalıdır (1).

**İnvaziv fungal enfeksiyonlar;** yoğun sitotoksik kemoterapi alan yüksek riskli hastalar invaziv fungal enfeksiyonlar için risk altındadırlar. Yeterli ve uygun antibiyotik tedavisi altında ateş yanıtı alınamayan hastalarda fungal enfeksiyonlar akla gelmeli ve hastalarda araştırılmalıdır (1).

2008 yılında invaziv fungal enfeksiyonların tanımlanmasında European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) kriterleri tanımlanmıştır. EORTC/MSG çalışma grubuna göre kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri Tablo 5’te gösterilmiştir (19). EORTC/MSG çalışma grubuna göre yüksek olası ve olası invaziv fungal enfeksiyon tanısı ise temel olarak konak faktörü, klinik ve mikolojik kriterler olmak üzere üç kriter göz önüne alınarak koyulmaktadır. Yüksek olası invaziv fungal enfeksiyon tanısı için bir konak faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter; olası invaziv fungal enfeksiyon tanısı için ise mikolojik faktör yokluğunda bir konak faktörü ve bir klinik kriter varlığı gerekmektedir. Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri Tablo 6’da gösterilmiştir (19).

**Tablo 5.** Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri

| Analiz ve Örnek                                                                                       | Küfler                                                                                                                                                                          | Mayalar                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Mikroskopik analiz</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Steril materyal</li> </ul>           | İğne aspirasyonu veya biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif veya maya benzeri yapıların görülmesi | Normalde steril kabul edilen vücut bölgelerinden alınan (müköz membranlar dışında) iğne aspirasyonu veya biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde hif veya maya hücreleri görülmesi |
| <u>Kültür</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Steril materyal</li> </ul>                       | Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, kraniyal sinüs materyali ve idrar dışında steril vücut bölgelerinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi                            | Enfeksiyöz hastalık sürecinde klinik veya radyolojik olarak anormal bulunan, normalde steril olan vücut bölgesinden steril şartlarda (taze örnek-son 24 saat içinde alınan) alınan örnekte maya üremesi                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kan</li> </ul>                                                 | Kan kültürü örneğinde küf üremesi                                                                                                                                               | Kan kültüründe maya veya maya benzeri fungus üremesi                                                                                                                                                                                |
| <u>Serolojik analiz</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beyin omurilik sıvısı (BOS)</li> </ul> | Uygulanamaz                                                                                                                                                                     | Dissemine kriptokokoz tanısında BOS’ da kriptokokal antijen pozitifliği                                                                                                                                                             |

**Tablo 6.** Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri

| Konak faktörü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nötrofil sayısının <math>&lt;500</math> nötrofil/mm<sup>3</sup> olması ve nötropeninin <math>&gt;10</math> gün olması</li> <li>Allojeneik kök hücre nakli alıcısı olmak</li> <li>Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre en az 0.3 mg/kg/gün dozda)</li> <li>Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı tedavi (Monoklonal antikor ya da nükleozit analogu almak örn; siklosporin, TNF-alfa blokörleri, alemtuzumab gibi )</li> <li>Ailesel ciddi immün yetmezlik (kronik granüloamatöz hastalık veya ciddi kombine immün yetmezlik gibi)</li> </ul> |
| Klinik kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Alt solunum yolu enfeksiyonu</u><br>Bilgisayarlı tomografide (BT) aşağıdaki bulgulardan en az birinin saptanmış olması,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çevresinde halo isareti olsun/olmasın, yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon</li> <li>• Hava-hilal bulgusu</li> <li>• Kavite</li> </ul> <p><i>Trakeobronşit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya skar varlığı</li> </ul> <p><i>Sinonazal enfeksiyon</i></p> <p>Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil)</li> <li>• Siyah skar içeren nazal ülserasyon</li> <li>• Paranasal sinüslerden kemik bariyerlere veya orbitaya uzanım gösteren lezyon</li> </ul> <p><i>Santral Sinir Sistemi enfeksiyonu</i></p> <p>Aşağıdakilerden en az birinin varlığı,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Görüntülemelerde fokal enfeksiyon varlığı</li> <li>• Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT de meningeal tutulum</li> </ul> <p><i>Dissemine kandidiyazis</i></p> <p>Son iki haftada gelişen kandidemi ataku sonrası aşağıdakilerden en az birinin varlığı,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler</li> <li>• Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon</li> </ul> |
| <b>Mikolojik kriterler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür)</i></p> <p>Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örneklemesi ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Küf düşündüren fungal eleman varlığı</li> <li>• Kültürde küf üremesi (<i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> veya <i>Scedosporium</i> türleri)</li> </ul> <p><i>İndirekt testler (antijen veya hücre duvar elemanı araştırılması)</i></p> <p><i>Aspergilloz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı veya BOS'ta galaktomannan antijeni saptanması</li> <li>• Serumda beta-glukan antijen saptanması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 2.4. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GÖRÜLEN ENFEKSİYON ETKENLERİ

Nötropenik hastaların febril ataklarının 20%-30%'unda klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış vakalarda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar ve virüsler olarak görülmüştür. Kemoterapilere ve radyoterapilere bağlı mukozal hasar nedeni ile sıklıkla doku bazlı enfeksiyonlar meydana gelmektedir (1). Bakteriyemi ise genellikle uzamış ve derin

nötropenisi olan hastalarda profilaktik antibiyotik alıp almadığına göre değişmekle birlikte 20% oranında görülmektedir (14). Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan kültürü izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son 40 yıl içinde değişiklikler gözlemlenmiştir. Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970’lerde Gram negatif (GN) patojenler ön plandayken, 1980 ve 1990’larda Gram pozitif (GP) cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı GP organizmalar daha sık görülür hale gelmiştir (1).

Ancak son zamanlara bakıldığında, merkezlerden bildirilen GP ve GN oranları birbirine yakın olmakla beraber florokinolon profilaksisi kullanmayan merkezlerde GN bakteriyemi daha sık görülmektedir (14). Bu nedenle farklı merkezlerde farklı etkenler görülebileceği unutulmamalıdır.

Bu hastalarda bakteriyeminin kaynağı sıklıkla kolonize enterik floradan transloke olan bakterilerdir. Gram negatif çomaklar özellikle *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Enterobacter* türleri) ve non-fermenter *Pseudomonas aeruginosa* nötropenik hastalarda kan dolaşım enfeksiyonuna en sık neden olan patojenlerdir (20). Son yıllarda bu grup içinde gittikçe artan oranlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBLs) ile karbapenemaz üreten ve kolistin dirençli suşlar görülmektedir (1, 14).

Son yıllarda vasküler kateterlerin kullanımının artması ile birlikte GİS kaynaklı bakteriyemilerle birlikte febril nötropenik hastalarda kateter ilişkili enfeksiyonlarda görülmeye başlanmıştır (20). Bu plastik kateterler nedeniyle kolonize GP cilt florası bakteriyemilerin önemli sebeplerinin başında gelmektedir (9). Koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grup streptokoklar ve enterokoklar birçok merkezde kan kültürlerinden en çok izole edilen bakterilerdir (1). Ancak son zamanlarda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) görülmeye başlanmıştır (14).

Kan dolaşım enfeksiyonuna sıklıkla neden olan bakteriyel patojenler Tablo 7’de gösterilmiştir (1).

**Tablo 7.** Nötropenik hastalarda sık görülen bakteriyel patojenler

| Gram pozitif bakteriyel patojenler               | Gram negatif bakteriyel patojenler  |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Koagülaz negatif stafilokoklar                   | <i>Escherichia coli</i>             |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA suşlar dahil) | <i>Klebsiella</i> türleri           |
| Enterokoklar (VRE suşlar dahil)                  | <i>Enterobacter</i> türleri         |
| Viridans grup streptokoklar                      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                  | <i>Citrobacter</i> türleri          |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                    | <i>Acinetobacter</i> türleri        |
|                                                  | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |

Febril nötropeni vakalarında kanıtlanmış bakteriyemi varsa mortalite oranları GN üremelerde 18%, GP üremelerde ise 5% (KNS kaynaklı) olarak saptanmıştır (21). Yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeni ile ampirik tedavide GN mikroorganizmalar ana hedef olmaktadır.

Anaerobik bakteriler çevre ile mukozal, GİS ve cilt florasında yaygın biçimde bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar klinik olarak abdominal semptomları, rektal apseleri ve hızlı ilerleyen yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda akla gelmelidir (22). Febril nötropenik hastalarda yeterli ve uygun antibiyotik tedavisine rağmen hemodinamik olarak stabil değil ise anaerobik etkinliği de olan bir antibiyotik tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Sıklıkla febril nötropenik hastalarda *Clostridium difficile* ilişkili ishallerde görülmektedir. Abdominal semptomları olan ve klinik olarak stabil olmayan hastalarda akla gelmelidir (1).

Sitotoksik kemoterapi alan yüksek riskli hastalar fungal enfeksiyonlar için risk altındadır (1). Özellikle uzamış ve derin nötropeni invaziv fungal enfeksiyonlar için başlıca risk faktörüdür (15). Mayalar, primer olarak *Candida* türleri, kemoterapi ilişkili mukozite bağlı mukozal bariyer hasarı nedeni yüzeyel mukozal enfeksiyonlara yol açabilir. Bazen bu yüzeyel enfeksiyon yoğun mukozit nedeni kan dolaşım enfeksiyonuna da neden olabilmektedir (1, 23). Derin dokulardaki kandida enfeksiyonları (hepatik, hepatosplenik, özefajit, endokardit) görece daha az sıklıkta

görülür (1). İnvaziv küf enfeksiyonları; uzamış nötropeni, allojenik kök hücre alıcıları, solid organ transplantasyonu, steroid kullanımı ve diğer immun yetmezliklerde hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olmaktadır. İndüksiyon ve re-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda bu enfeksiyonlardan korunmak için önlem alınmalıdır (24).

Viral enfeksiyonlar, hematolojik malignitesi olan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde görülmekle beraber nadiren yeni edilen enfeksiyonun ortaya çıkması şeklinde de olabilmektedir. Sıklıkla herpes virüsler (Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV), Herpes zoster virus (HZV), Epstein-Barr virus (EBV), Human Herpes virus (HHV)-6-7-8), toplum kökenli respirator virüsler (respirator sinsityal virus (RSV), metapneumovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, rhinovirus, enterovirus, bocavirus, coronavirus), hepatit B virus (HBV), hepatit C virus (HCV) görülmektedir (25).

Febril nötropenik hastalarda etken olarak saptanabilen bakteriyel, fungal ve viral etkenler Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Febril nötropenik hastalarda görülen mikroorganizmalar

| Sık rastlanan etkenler                   | Daha nadir rastlanan etkenler  | Ek olarak rastlanabilen etkenler   |
|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <b>Gram negatif bakteriler</b>           | <b>Gram negatif bakteriler</b> | <b>Mantar</b>                      |
| <i>Escherichia coli</i>                  | <i>Proteus spp.</i>            | <i>Cryptococcus spp.</i>           |
| <i>Klebsiella spp.</i>                   | <i>Haemophilus spp.</i>        | <i>Histoplasma spp.</i>            |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                  | <i>Citrobacter spp.</i>        | <i>Coccidioides</i>                |
| <i>Enterobacter spp.</i>                 | <i>Serratia spp.</i>           | <i>Zygomycetes</i>                 |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                | <i>Neisseria spp.</i>          | <i>Pneumocystis jirovecii</i>      |
| <b>Gram pozitif bakteriler</b>           | <i>Legionella spp.</i>         | <b>Virüs</b>                       |
| KNS türleri                              | <i>Moraxella spp.</i>          | <i>Herpes simplex virus 1,2</i>    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | <i>Stenotrophomonas spp.</i>   | <i>Varicella zoster virus</i>      |
| <i>Enterococcus spp.</i>                 | <b>Gram pozitif bakteriler</b> | <i>Cytomegalovirus</i>             |
| <i>Streptococci (viridans, pyogenes)</i> | <i>Bacillus spp.</i>           | <i>Epstein Barr virus</i>          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>          | <i>Listeria spp.</i>           | <i>Human herpes virus 6</i>        |
| <i>Corynebacterium spp.</i>              | <i>Stomatococcus spp.</i>      | <i>Enterovirusler</i>              |
| <b>Diğer</b>                             |                                | <i>Respiratory syncytial virus</i> |
| <i>Clostridium difficile</i>             |                                | <i>Influenza virus</i>             |
| Anaeroplara                              |                                | <i>Parainfluenza virus</i>         |
| <i>Aspergillus spp.</i>                  |                                |                                    |
| <i>Candida albicans</i>                  |                                |                                    |
| Diğer <i>Candida</i> türleri             |                                |                                    |
| <i>Mycobacteria spp.</i>                 |                                |                                    |

## 2.5. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Nötropenik hastalarda inflamasyona ait belirti ve bulgular silik ve non-spesifik olarak görülebilir. Bu hastalarda ateş altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Bu nedenle hastaların değerlendirilmesi detaylı bir şekilde yapılmalıdır. Hastalar değerlendirilirken izlenmesi gereken basamaklar aşağıdaki gibidir (1, 14):

**2.5.1. Öykü alınması:** Hastadan alınan öyküde; yeni semptom varlığı, kullanılan antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyon maruziyeti, önceki kanıtlanmış enfeksiyonlar veya patojenler, kolonizasyon, eşlik eden hastalıklar, yeni geçirilmiş cerrahi, hangi kemoterapinin verildiği, alerji varlığı, steroid kullanımı detaylı sorgulanmalı ve düzgün şekilde not edilmelidir (1, 14). Her yeni febril nötropeni atağında öykü tekrar gözden geçirilmelidir.

**2.5.2. Fizik muayene:** Febril nötropenik hastanın fizik muayenesi dikkatli ve özenli bir araştırma gerektirir. Kardiyovasküler ve solunum fonksiyonları değerlendirildikten sonra hastalarda olası enfeksiyon odakları taranmalıdır. Semptom ve bulgular özellikle yaşlı ve steroid kullanan hastalarda minimal olabilir. (14). Hemen göze çarpmayan alanlar olan cilt (kateter giriş yerleri), orofarenks, intestinal sistem, akciğerler ve perine dikkatle incelenmelidir (1).

**2.5.3. Laboratuvar testleri ve kültürler:** Hızlı bir şekilde tam kan sayımı yapılarak MNS değerlendirmeli ve karaciğer, böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Ek olarak koagülasyon tetkikleri, C-reaktif protein (CRP), idrar tahlili yapılmalıdır. Periferik venlerden 2 set kan kültürü ve varsa kateterden kültür ve örnekler ampirik antibiyoterapi öncesinde alınmalıdır (14). Rutin olarak olmasa bile hastada eğer belirti ve bulgu varsa dışkı (diyare varlığında *Clostridium difficile* için örnek alınır), idrar (idrar tahlilinde anormallik, üriner kateter varlığında rutin alınır), BOS, cilt, solunum örnekleri ve kültürleri ( balgam, derin trakeal aspirat (DTA), BAL, virüsler için solunum yolu örnekleri ve fungal, viral enfeksiyonlar için antijen testleri ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için örnekler) gecikmeden alınmalıdır. Fungal ve viral etkenlerin tanımlanması için gerektiğinde antijen (örn;  $\beta$ -D-glukan, galaktomannan) aranması ve PCR gibi moleküler tanı yöntemleri kan, idrar, BAL, BOS'dan alınan örneklerle uygulanmaktadır (1).

**2.5.4. Radyolojik inceleme:** Akciğer grafisi rutin yapılan tetkiklerin bir parçasıdır. Solunum semptomları varlığında pnömoni, hastaların nütropenik olmalarından ötürü hızlı ilerleyen ve hayatı tehdit eden bir durum oluşturacağından ötürü hızlıca ekarte edilmelidir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş durumlarında da fungal, viral ve fırsatçı patojenlerin dışlanması amacıyla uygulanmaktadır. Klinik olarak gerektiren belirti ve bulgu durumunda baş, sinüsler, karın ve pelvis BT tetkikleri yapılmalıdır (1).

Febril nütropenik hastanın değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler Tablo 9’da özetlenmiştir (14).



**Tablo 9.** Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler

1. İntravenöz kateter varlığının belirlenmesi

2. Enfeksiyon odağı araştırılması:

- Solunum sistemi
- GİS
- Cilt
- Perine bölgesi/genitoüriner akıntılar
- Orofarenks
- Santral sinir sistemi

3. Önceki klinik bilgileri kanıtlanmış enfeksiyon varlığı açısından Bakteriyemik olmayan edilmesi

4. Rutin tetkikler:

- Tam kan tahlili (kemik iliği durumunu değerlendirmek için), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Koagülasyon paneli
- CRP
- Kan kültür (en az 2 set)-kateter kültür dahil
- İdrar tahlili ve kültür\*
- Balgam mikroskopisi ve kültür\*
- Dışkı mikroskopisi ve kültür\*
- Cilt lezyonu varsa aspirasyon/biyopsi veya sürüntü örnekleri alınması
- Akciğer grafisi

5. İleri araştırma (derin ve uzamış nötropeni/ nakil sonrasında)

- Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (uygun antibiyotiğe rağmen >72 saat ateş mevcutsa)
- BAL
- Moleküler tanı yöntemleri

\*Klinik bulgu ve semptom varlığında yapılır

## 2.6. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TEDAVİSİ ve TEDAVİ SÜRELERİ

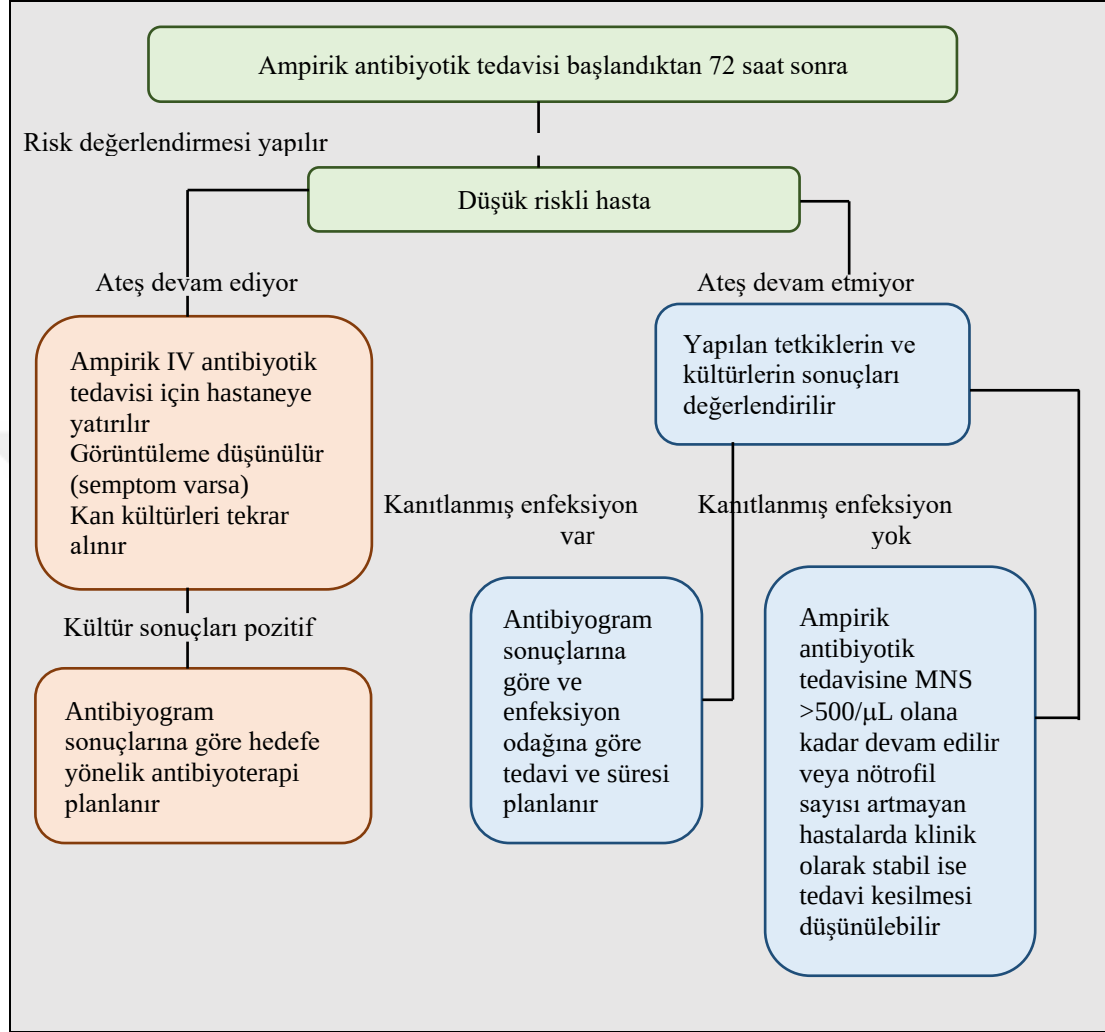
Hematolojik malign hastalığı olan nütropenik hastalara medikal yardım için başvurduğu andan itibaren hızlıca değerlendirilerek ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastanın değerlendirme anında alınan kültür sonuçları çıkana kadar tedavi geniş spektrumlu antibiyotikleri içermelidir. Antibiyotik tedavi seçimi yapılırken ilk aşamada hastaların risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirme skorları ve/veya klinik kriterler kullanılarak yüksek riskli/düşük riskli ayrımı sağlandıktan sonrahastalara tedavileri 1 saat içinde başlanmalıdır (1).

Düşük riskli ve hemodinamik stabil olan hastalarda kanıtlanmış ve olası dirençli bakterilerle enfeksiyon düşünülüyorsa tedaviler aşağıdaki gibi seçilebilir:

- a. Levofloksasinin monoterapisi (GP aktivitesi iyi, anti-pseudomonal aktivitesi zayıf) (26-28),
- b. Siprofloksasin + amoksisilin/klavulanik asit/klindamisin (siprofloksasinin GP aktivitesi zayıf, anti-pseudomonal aktivitesi iyi; amoksisilin/klavulanik asit GP aktivitesi iyi/penisilin alerjisi olanlarda klindamisin alternatif tedavidir) (27, 28),
- c. Moksifloksasin monoterapisi (14, 27, 28).

Antibakteriyel profilaksisi amacıyla kinolon almakta olan hastalara ayaktan tedavide kinolon içeren rejimler kullanılmamalıdır. Bu hastaların febril nütropenik (FEN) ataklarında karbapenem içeren rejimler tercih edilmelidir (29). Ayaktan tedavi seçilen hastalar sıkı gözetim altında takip edilmelidir. Bu hastalar taburculuk sonrası tekrar değerlendirilmeli ve başvuru anında yapılan tetkik sonuçları ile takibinde yapılan tetkik sonuçları ile tedavi ve süresi belirlenmelidir. Şekil 2’te ayaktan tedavi verilen hastaların tedavinin 72. saatinde değerlendirilme algoritması ve tedavi süreleri gösterilmiştir (1, 30).

**Şekil 2.** Ayaktan hastaların ampirik antibiyotik tedavisinin 72. saatin sonunda değerlendirilmesi



Yüksek riskli ve hastanede yatan hastaların nötropenik ateş tedavilerinde lokal patojenler antibiyogramı ve hastadaki önceki üremelerin antibiyogramı göz önüne alınarak ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinin amacı; ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan enfeksiyonları önlemektir (1). Ampirik antibiyotik spektrumu anti-pseudomonal etkinlikte olmalıdır (20). Hastaların tedavisinde monoterapiler ve kombinasyon tedavileri tercih edilebilir ve bu iki tedavi seçiminin birbirine üstünlükleri yoktur (31). Bu tedavi seçimlerinin birbirleri ile benzer özellikleri bulunmaktadır ve tüm bakterilerin tedavi spektrumuna dahil edilmeleri mümkün değildir. Buradaki amaç en virülen ve sık rastlanan patojenleri

tedavi etmektir. Yatan hastalar ve yüksek riskli hastalarda ampirik tedaviler aşağıdaki gibi seçilebilir:

- a. Monoterapiler (anti-pseudomonal aktivitesi olan beta-laktam antibiyotikler): 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler (meropenem, imipenem-silastatin), piperasilin-tazobaktam (PİP-TAZ) (1, 30),
- b. Kombinasyon tedavileri: 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler (meropenem, imipenem-silastatin), piperasilin-tazobaktam + aminoglikozitler/kinolon (1, 14)

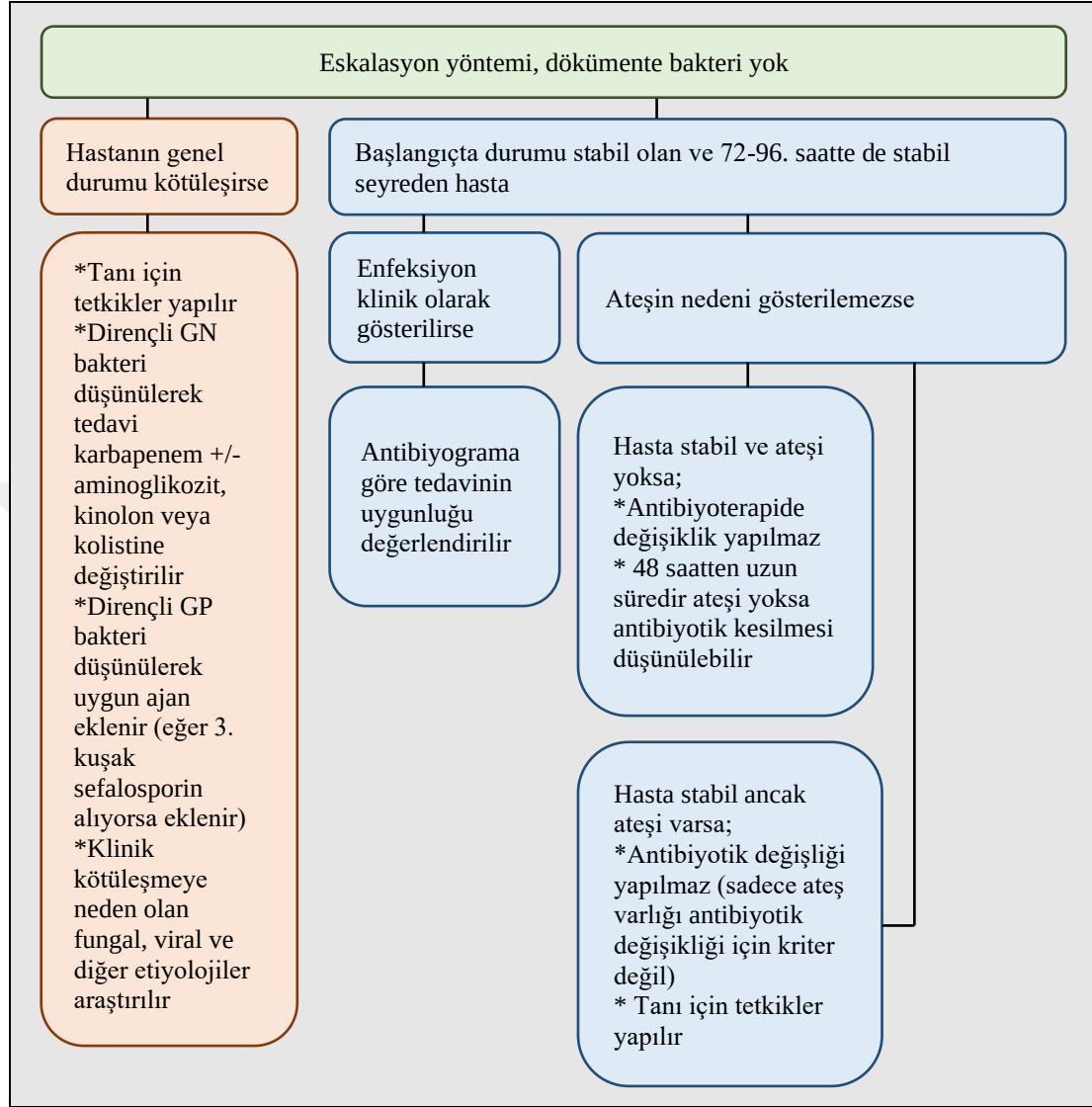
Yıllar içerisinde GN bakterilerin kinolonlar, penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozitler ve hatta kolistine direnç geliştirdiği görülmüştür. Bu dirençli bakterilerin arttığı dönemde ampirik tedaviyi belirlemek güçleşmiştir. Bu nedenle European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) grubu ‘eskalasyon’ ve ‘de-eskalasyon’ yaklaşımını geliştirmiştir (30).

**Eskalasyon;** ampirik antibiyoterapi rejiminin monoterapi olarak (örn; seftazidim, sefepim ve piperasilin-tazobaktam) *Enterobacteriaceae* ailesinin çoğunu ve *Pseudomonas aeruginosa*’yı kapsayacak şekilde başlanması ve ESBLs veya karbapenemaz üreten çok ilaca dirençli (ÇİD) suşları kapsamamasıdır. Ancak hastanın genel durumunda bozulma veya dirençli patojen izolasyonu olursa tedavi daha geniş spektrumlu antibiyotiğe veya kombinasyon tedavisine eskale edilir (örn; karbapenem + aminoglikozit gibi).

**De-eskalasyon;** bu yöntem ise ampirik tedavi başlarken en geniş spektrumda başlayarak yüksek direnç potansiyeli gösteren (örn; ESBLs üreten *Enterobacteriaceae* ve ÇİD *P. aeruginosa*) mikroorganizmaları kapsayacak şekilde karbapenemler veya kolistin + beta-laktam veya aminoglikozit + beta-laktam kombinasyonunun ÇİD GP etkili bir ajanla veya GP etkili ajansız başlanmasıdır. Tedavi daha sonra mikrobiyolojik sonuçlarda ÇİD bakteri gösterilmezse de-eskale edilir.

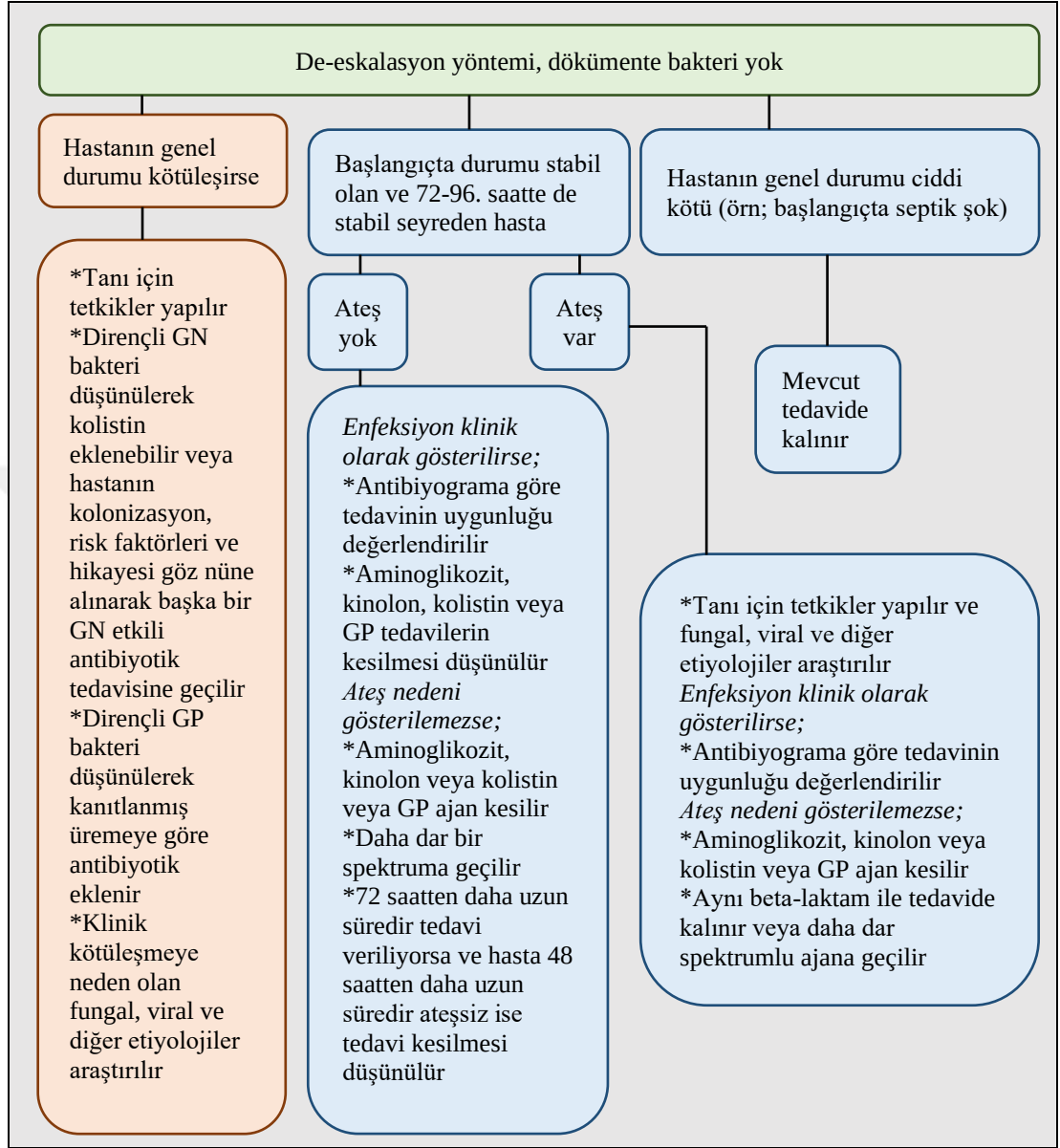
Hastalara tedavi başladıktan 72-96 saat sonra yeniden değerlendirilmelidir. Ateşi devam etmeyen hastada tedavi süresi, ateşi devam eden hastada yeni tedavi planı ve yönetim süreci belirlenmelidir. Aşağıda eskalasyon ve de-eskalasyon tedavi yaklaşımları ve hastaların durumlarına göre yapılması gerekenler özetlenmiştir (Şekil 3-4) (30).

Şekil 3. Eskalasyon yöntemi



Ampirik tedavide GP etkili ajan nötropeni ve ateş durumunda tercih edilmez. Tek kan kültüründe üreyen KNS cilt florasından kontaminasyon kabul edilmekle beraber virülsüz düşük bakteriler olması nedeni ile hızlı klinik bozulmaya neden olmadıkları düşünülür. Gram pozitif enfeksiyon tedavisinde kullanılabilecek ajanların birbirine üstünlüğü olmadığı için; vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin tedavide kullanılabilir. Ancak belirli durumlarda ampirik tedaviye GP etkili ajan eklenmesi düşünülmelidir eğer eklendikten sonra GP izole edilmez ise 2-3 gün sonra tedavi kesilmelidir (Tablo 10)(1).

Şekil 4. De-eskalasyon yöntemi



**Tablo 10.** Nötropenik ateş ile başvuran hastalarda ampirik tedaviye GP etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

|                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Hemodinamik bozukluk veya ağır sepsis göstergesi olan durumlar                                                                                         |
| • Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni                                                                                                                  |
| • GP için pozitif kan kültür (antibiyotik duyarlılık öncesinde ve tür tanımlama öncesinde)                                                               |
| • Klinik olarak şüphelenilen Kİ-KDE (kateterden infüzyon sırasında üşüme-titrete veya kateter boyunca sertlik ve kateter giriş-çıkış yerlerinde selülit) |
| • Herhangi bir alandaki cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu                                                                                                 |
| • MRSA, VRE veya penisilin dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                      |
| • Ciddi mukozit varlığında (eğer florokinolon profilaksisi verildiyse ve ampirik tedavide seftazidim kullanıldıysa geçerli)                              |

Nötropenik hastalarda ateş atağında tedavi süresi değişkenlik göstermektedir. Ancak genellikle tercih edilen yöntem eğer odağın tanımlanmadığı durum varsa ampirik tedavinin süresinin hastanın 48 saat veya daha uzun süredir ateşi olmaması ve nötrofil sayısının en az 24 saat boyunca  $\geq 500/\mu\text{L}$  durumları sağlanana kadar devam edilmesi şeklindedir. Bu güvenli ve etkili bir yöntemdir (1, 14). Kanıtlanmış enfeksiyon varlığında ise odak ve patojene göre tedavi süresi belirlenmelidir. Çoğu kan dolaşım enfeksiyonu, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tedavi süresi 10-14 gün olacak şekildedir. Ancak bu süre ateş yanıtının alınması ve hastalara bağlı olan faktörler nedeni ile nötropeninin düzelme durumuna göre değişiklik gösterebilir. Eğer ateş yanıtı varsa, hastanın durumu stabil ve GİS emilim yeterli ise oral antibiyotik tedavisine geçilmesi düşünülebilir (1, 14, 30).

Bazı özel durumlarda ampirik antibiyotik seçimi farklı yapılmalıdır. Aşağıda bu özel durumlar belirtilmiştir (14):

**a. Santral venöz kateter varlığı;** hasta IV kateter mevcutsa kateter ilişkili enfeksiyonlardan şüphelenilmelidir. Gerekli kültür vakit kaybetmeden alınmalıdır. Febril nötropenik hastalarda kateter ilişkili enfeksiyonlarda tedavi süresine ve kateterin kalıp kalmayacağına karar verilmelidir (13). Tedavide olası etkenler olan GP bakteriler kapsanmalıdır (1, 14).

**b. Pnömoni;** ayaktan başvuran hastalarda klinik ve/veya radyolojik olarak pnömoni tanısı konulursa ampirik tedavi mutlaka atipik bakteriyel organizmalar olan *Legionella spp.* ve *Mycoplasma spp.* kapsayacak şekilde makrolid veya florokinolon antibiyotiklerini içermelidir. Solunum sayısı fazla, oksijen ihtiyacı artan, hızlı kötüleşen hastalarda *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu akla gelmelidir. Bu hastaların tedavisinde yüksek doz trimetoprim sülfametoksazol kullanılır (14).

**c. Menenjit veya ensefalit;** daha nadiren karşılaşılan bu durumda antibiyotik tedavisi öncesinde lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tedavi planlanırken kullanılan antibiyotiklerin BOS'a geçiş göz önüne alınmalı ve tedavi spektrumu *Listeria monocytogenes*'i kapsayacak şekilde olmalıdır (14).

**d. Selülit;** cilt patojenlerini kapsayacak şekilde GP etkili antibiyotik tedaviye eklenmelidir (1, 14).

**e. İntraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar;** klinik veya mikrobiyolojik olarak intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlardan şüpheleniliyorsa metronidazol veya anaerobik spektrumu yeterli olan diğer monoterapi için önerilen antibiyotikler kullanılabilir (1, 14).

**f. Diyare;** semptomların içerisinde eğer diyare varsa *C.difficile* enfeksiyonu akla gelmelidir ve tedavisinde oral vankomisin veya metronidazol kullanılır (1, 14).

Febril nütropenik hastaların tedavisinde tedirginlik veren durumların başında antimikrobiyal direnç gelmektedir. Bu patojenlerin tedavisinde farklı antibiyotik kullanılması gerekebilir. Tedavide kullanılan antibiyotikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 11) (1, 30).

**Tablo 11.** Dirençli patojenler ve kullanılan antibiyotikler

| Dirençli etkenler             | Etkili antibiyotikler                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| MRSA                          | Glikopeptid, Linezolid, Daptomisin              |
| VRE                           | Linezolid, Daptomisin, Tigesiklin               |
| ESBLs üreten bakteriler       | Karbapenemler, Aminoglikozit                    |
| Karbapenemaz yapan bakteriler | Kolistin, Tigesiklin, Aminoglikozit, Fosfomisin |

Remisyon tedavisi verilen AML hastaları, öncesinde hazırlayıcı kemoterapi verilen ve sonrası allojenik KHN yapılan hastalar, uzamış derin nötropenisi olanlar, yüksek riskli sınıflandırılan hastalar ve yüksek doz steroid tedavisi alan hastalar fungal enfeksiyonlar açısından riskli grubu oluşturmaktadır (1, 14, 15). İnvaziv fungal enfeksiyon varlığını araştırılması ve ampirik tedavi; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan ama ateşi 4. günden sonra devam eden veya 4-7 gündür antibiyotik tedavisi altında ateşi düşen ancak yeniden ortaya çıkan ve beklenen nötropeni süresi >7 gün olan hastalarda düşünülmelidir. Düşük riskli hastalarda invaziv fungal enfeksiyon riski düşük olduğu için ampirik tedavide antifungal ajan kullanmaya gerek yoktur (1).

Burada iki önemli kavramın ne anlama geldiğini bilmek ve tedaviyi bunlara göre belirlemek gerekmektedir (1):

**Ampirik antifungal tedavi;** antifungal tedavinin ilk klinik bulgu varlığında verilmesidir. Bu klinik bulgu genellikle devam eden veya antibiyotik tedavisi altında düşen ancak 4.günden sonra yeniden çıkan ateştir.

**Preemptif antifungal tedavi;** invaziv fungal enfeksiyon bulguları varlığında daha hedefe yönelik tedaviyi ifade etmektedir. Bu bulgular içerisinde; galaktomannan ve 1,3-β-d-glukan gibi serolojik testler, akciğer grafisi ve abdomen, sinüs, akciğer ve beyin tomografilerinde ve herhangi bir vücut alanından fungal etken izolasyonu yer almaktadır (1, 14, 15, 30).

Antifungal tedavi, okkült fungal enfeksiyon varlığı düşünülerek merkezde sık karşılaşılan fungal patojenler, maliyet, toksisite ve halihazırda kullanılan profilaktik

antifungal ajana göre planlanmalıdır. Flukonazol profilaksisi alan hastalar, flukonazol dirençli kandida enfeksiyonları ve invaziv küf enfeksiyonları için risk altındadır (flukonazolun küf etkisi yoktur) (1, 14, 32).

İnvaziv kandida enfeksiyonu tedavi edilirken eğer hastaların daha önce azol kullanma hikayesi yoksa ve enfeksiyon ağır değilse flukonazol veya vorikonazol kullanılabilir. Ancak hastanın daha önce azol profilaksi veya albikans olmayan candida ile kolonizasyon hikayesi varsa ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidilofungin) kullanılması daha uygun olacaktır. Bu 3 ekinokandinin birbirine üstünlüğü gözükmediği için öneri düzeyleri aynıdır. Alternatif olarak tedavide amfoterisin b de kullanılabilir ancak güvenlik düzeyi düşük olduğundan ekinokandinlerin kontraendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır (14, 32).

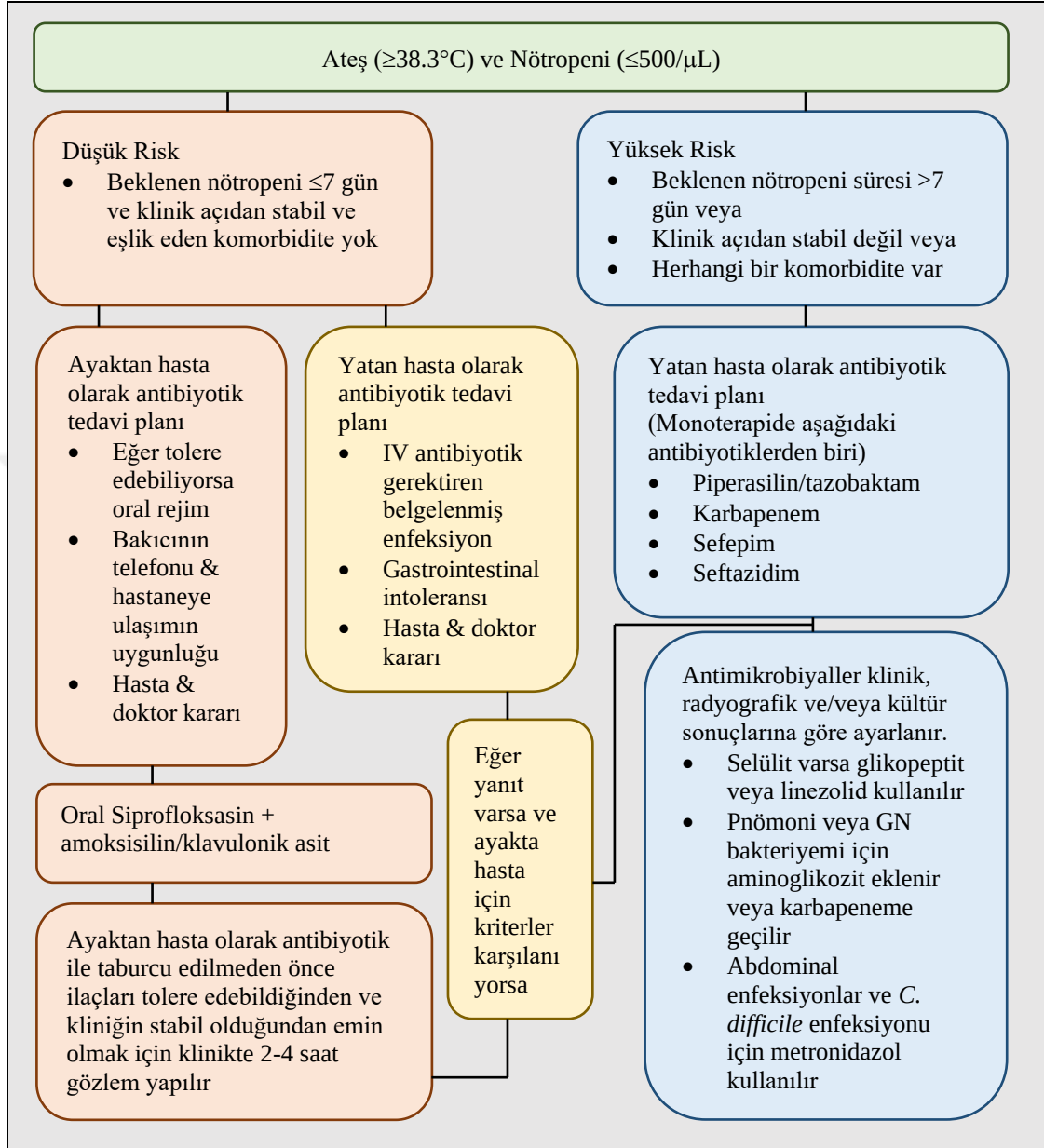
İnvaziv aspergilloz enfeksiyonu tedavi edilirken ise amfoterisin b, vorikonazol ve yeni bir antifungal ajan olan isavukonazol kullanılmaktadır. Bazı vakalarda vorikonazol ekinokandinler ile kombine edilebilir. Posakonazol veya vorikonazol profilaksisi alan hastalarda breakthrough enfeksiyon tedavisinde ise özellikle önerilen bir ajan yoktur (14, 32).

Genellikle seçilen tedavi yaklaşımı ise ateşi devam eden hastalarda preemtif olarak akciğer tomografisi ve gerekli durumlarda sinüs tomografileri çekilmesi ve serolojik testler ile küf açısından tarama yapmaktır. Hastanın ateşini açıklayacak küf nedenli bir mantar enfeksiyonu yoksa ve hastada kandida enfeksiyonu için risk faktörleri mevcutsa kandidiyazis için ampirik tedavi başlamak şeklindedir. Ancak hastada küf enfeksiyonunu gösteren bulgular mevcut ve küf etkili profilaksi almıyorsa vorikonazol başlamak daha çok tercih edilen yöntemdir.

Hastalara antifungal tedavi başlandıysa tedaviye nötropeni düzelene kadar veya kanıtlı fungal enfeksiyonun tedavi süresine ve kültür sonucuna göre uygun tedavi ile devam edilmelidir (14).

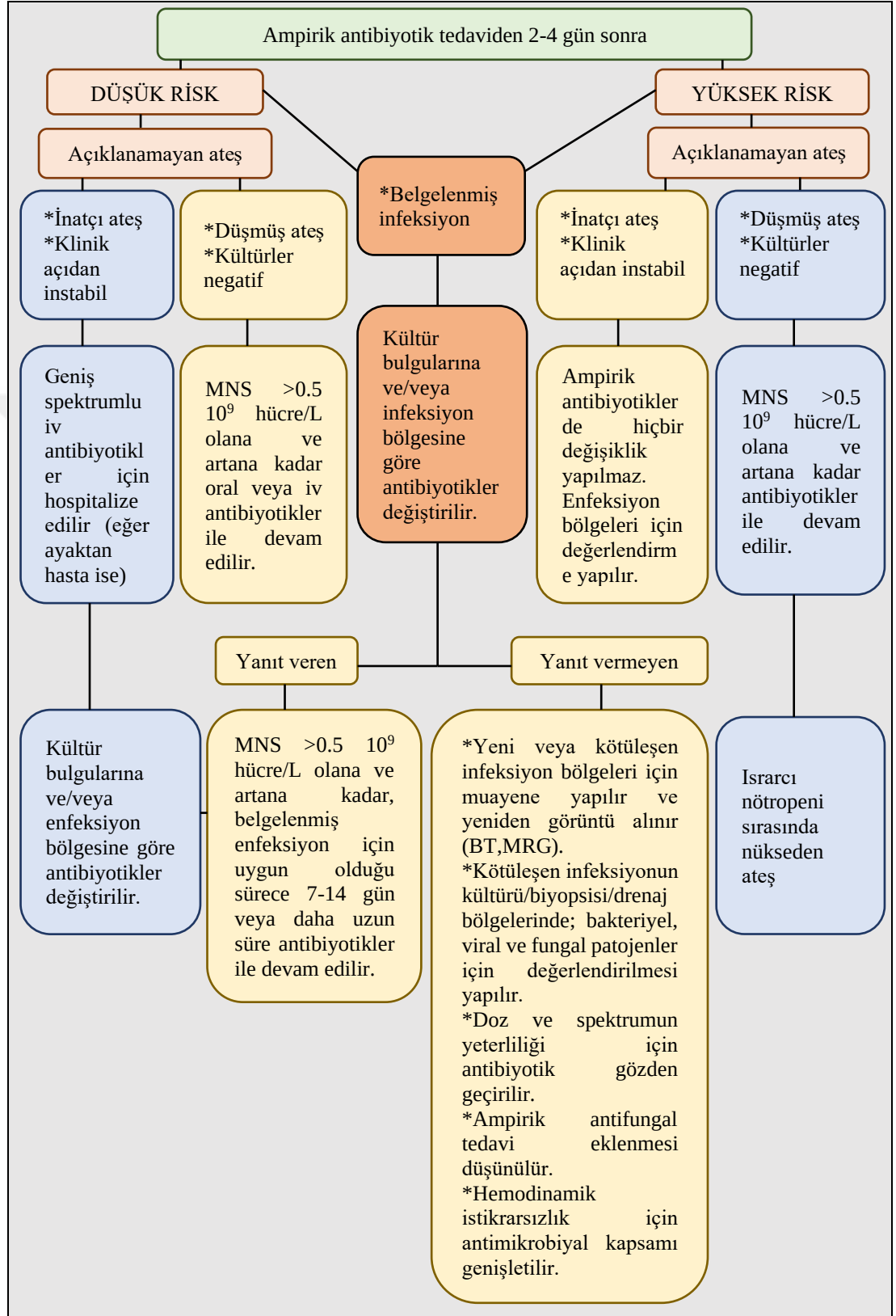
Aşağıda febril nötropeni (FEN) tanılı hastaya yaklaşım, ampirik antibiyotik tedavisinden 2-4 gün sonraki değerlendirme ve ateşi >3-4 günden uzun süredir devam eden hastaların değerlendirme algoritmaları gösterilmiştir (Şekil 5-7) (1, 14, 20, 30).

Şekil 5. Febril nötropeni tanılı hastaların değerlendirilmesi

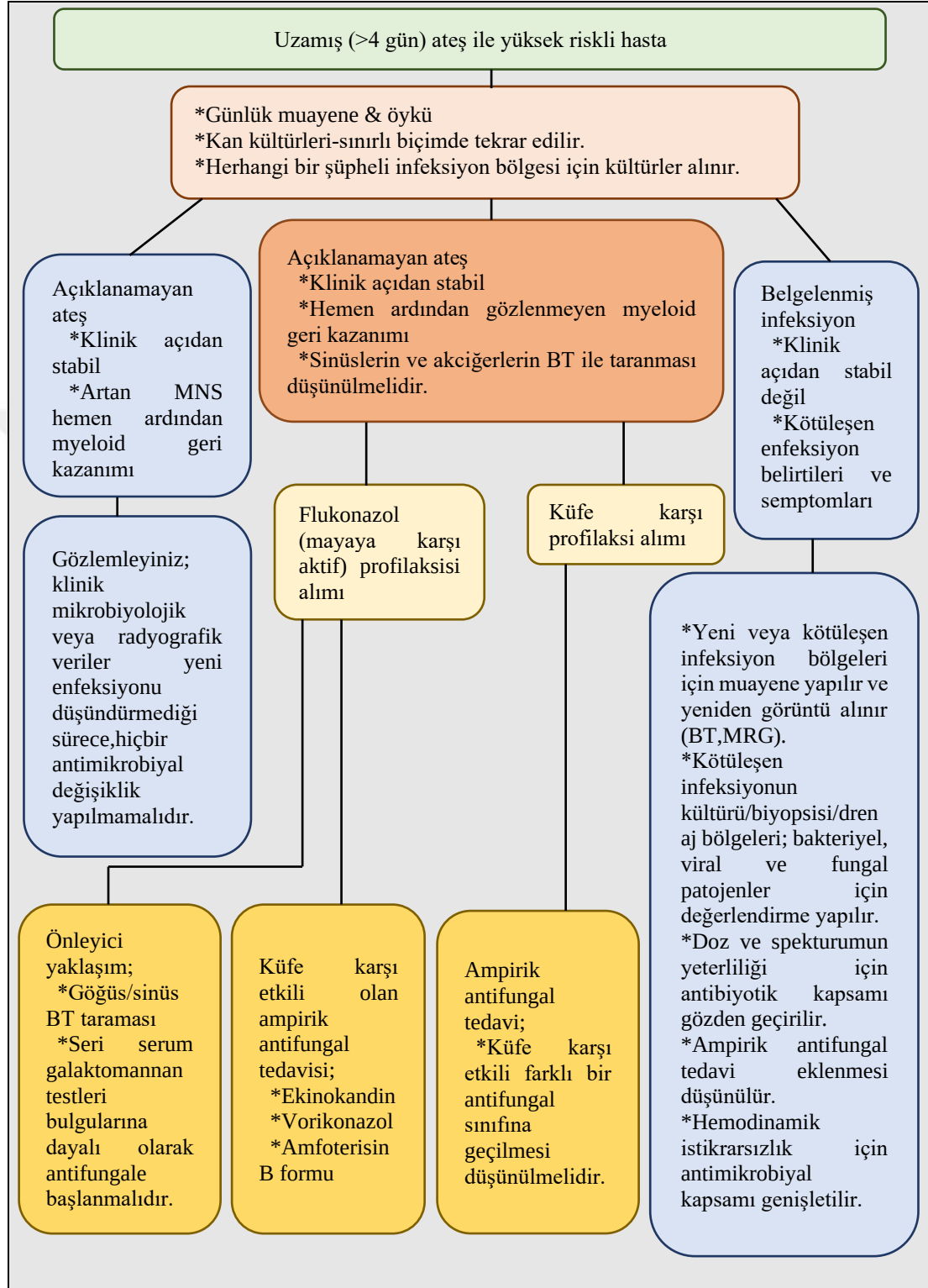


Viral enfeksiyonların tedavisi febril nötropenik hastanın ampirik tedavisinde tercih edilen bir yöntem değildir. Ancak aktif enfeksiyonu olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Hastalar ve ev içinde teması bulunan tüm yakınları influenzaya karşı aşılanmalıdır. Üst solunum yolu semptomları olan hastaların PCR testi için nazofarinks örnekleri alınmalıdır. Test sonuçları çıkana kadar hastalara oseltamivir tedavisi başlanmalıdır. Bu dönemde kemoterapi verilmesi ve KHN yapılması planlanan hastalar enfeksiyon semptomları geçene kadar takip edilmelidir (1).

**Şekil 6.** Ampirik tedavinin 2-4. gününde ateşi devam eden hastaların değerlendirilmesi



Şekil 7. Ateşi >4 günden devam eden hastaların değerlendirilmesi



## 2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Febril nütropenik hastalarda profilaksi kavramı içerisinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksiler yer almaktadır. Bu yaklaşım uzun yıllardır başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Aşağıda profilaksi yöntemleri özetlenmiştir:

**2.7.1. Antibakteriyel profilaksi:** Profilaksi başlanmadan önce febril nütropenik hastalarda sistemik olarak değerlendirilmelidir. Antibakteriyel profilaksi derin ve uzamış nütropeni açısından yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir. Solid tümörlü ve düşük riskli hastalarda rutin olarak kullanılmamalıdır (33). Profilaksi için sıklıkla florokinolonlar kullanılır (1). Literatür taramasında değişik gruplardan antibiyotikler ve plasebo ve herhangi bir müdahalede bulunulmayan profilaksi çalışmaları kıyaslandığında; kinolon profilaksisinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Düşük riskli hastalarda da aynı sonuçlar alınmıştır (34). Ancak florokinolon kullanımı ile florokinolon dirençli ve ESBLs üreten bakteriler ile *C.difficile* ve enterokokların seçilimi artmaktadır (35).

**2.7.2. Antifungal profilaksi:** Oral triazol veya parenteral ekinokandin ile profilaksi uzamış ve derin nütropeni açısından riskli hastalarda (örn; AML/Myelodisplastik sendrom (MDS), KHN alıcıları ve GVHH olanlar) ve evre III veya IIII mukoziti olan hastalarda önerilmektedir. İnvaziv kandidiyazis veya invaziv küf enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır çünkü flukonazolun küf etkisi bulunmadığından küf enfeksiyon riski düşünülen hastalarda posakonazol, vorikonazol veya isavukonazol verilmelidir. Küf etkili azol profilaksisi invaziv aspergilloz riski >6% olan hastalara ve invaziv kandida profilaksisi ise riski >10% hastalara verilmelidir (33). Pnömoni etkeni olan *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) için profilaksi, enfeksiyon riski >3.5% olan hastalara (örn;  $\geq 20$  mg prednison ve eş değerini  $\geq 1$  ay kullananlar, pürin analog tedavisi ve immünoterapi alanlar) önerilmektedir. Sülfanamid alerjisi olanlara ise alternatif olarak dapson, pentamidin veya atovakuan verilebilir (1, 14, 33).

**2.7.3. Antiviral profilaksi:** *Herpes simplex virus* seropozitifliği olan lösemi için indüksiyon tedavisi verilen hastalar ile allojenik KHN alıcılarında nükleozit

analogları (örn; asiklovir) ile profilaksi önerilmektedir. Hepatit B için reaktivasyon riski olan hastalara da entekavir veya tenofovir ile profilaksi önerilmektedir (33).



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

01.01.2010-31.05.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde takip edilen 18 yaşından büyük, hematolojik hastalığı olan ve/veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan, nötropenisi ( $\leq 500$  nötrofil / mm<sup>3</sup>) ve GN basillere bağlı bakteriyemisi olan yetişkin hastalar çalışma grubu olacak şekilde araştırmaya alınmıştır. Bakteriyemik olmayan grup ise gram negatif basillere bağlı bakteriyemisi olmayan ancak diğer kriterleri sağlayan hastalar arasından seçilmiştir. Bu çalışmanın retrospektif ve prospektif olan iki dönemi bulunmaktadır. Retrospektif dönemde (01.01.2010-28.02.2018) 211 bakteriyemik, prospektif dönemde (01.03.2018-31.05.2019) ise 66 bakteriyemik olan ve 132 bakteriyemik olmayan hasta toplanmıştır.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Araştırmaya dahil edilen 409 hastanın verileri hastane veri tabanından elde edilmiştir. İlk olarak retrospektif hastaların klinik, mikrobiyolojik, biyokimyasal verileri taranmıştır. Retrospektif hasta verileri tamamlandıktan sonra prospektif dönemde hastane veri tabanından günlük olarak araştırmaya uygun hastaların varlığı değerlendirilmiş olup kriteri sağlayan hastalar gözleme alınmıştır. Bakteriyemik olan hastalardan onamları alındıktan sonra klinik, mikrobiyolojik, biyokimyasal değerleri ve radyolojik işlemleri günlük değerlendirilmiştir. Çalışmanın prospektif döneminde cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve komorbiditeler, hematolojik hastalığın durumu, kök hücre nakli yapıldıysa tarihi, nüks ve graft-versus-host hastalık varlığı, bakteriyemi kaynağı, kaynak kontrol durumu, klinik ve mikrobiyolojik veriler, nötropeni süresi, önceki tedaviler (antibiyotikler, immüsupresifler...), önceki bakteriyemi atakları, daha önce hastanede yatış durumu, geçirilmiş cerrahi varlığı, ampirik ve kesin antimikrobiyal tedavi, antimikrobiyal tedavinin dozları, antimikrobiyal tedavinin değiştirilme nedeni, her bir antibiyotik tedavisinin süresi, nefrotoksisite (kreatinin ve glomerüler filtrasyon değerleri), yoğun bakım ünitesi kabulü ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, transfüzyon ve invaziv işlemlerin varlığı, devam eden bakteriyemi, bakteriyeminin nüksünü, dirençli bir organizma tarafından

kolonizasyon ve/veya süperenfeksiyon, fırsatçı enfeksiyonlar, diğer komplikasyonlar, 7 günlük vaka ölüm hızı, 14 günlük vaka ölüm hızı, 30 günlük vaka ölüm hızı ve diğer yan etkileri içeren veriler toplanmıştır. Gram negatif bakteriyeminin mortalite üzerinde etkisi olduğu bilindiği için bakteriyemi gelişimini tahmin edecek bir modelleme oluşturduktan sonra bakteriyemik olan ve olmayan hastalarda ayrı ayrı mortaliteye etki edecek nedenler araştırılmıştır.

Bakteriyemik olan hastaların 2010-2019'un ilk 5 ayını içeren süreç içerisinde kan kültüründen izole edilen GN bakteri üremeleri, mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları karşılaştırılmıştır.

Duyarlılık sonuçlarının elde edilmesinden önce uygulanan antimikrobiyal tedavi ampirik olarak değerlendirilmiş ve daha sonra uygulanan antimikrobiyal ilaçlar hedefe yönelik tedavi olarak adlandırılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların ilk GN bakteriyemi atakları esas olarak alınmıştır. Bu ataktan sonraki bakteriyemi atakları ise klinik veri olarak kaydedilmiştir.

Prospektif olarak takip edilen hastalar hastaneye her yatışlarından takip listesine alınmış olup komplikasyonlar, hastalık nüksü, yan etkiler ve diğer durumlar ve komplikasyonlar açısından yakından izlenmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama  $\pm$  standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise ortanca, minimum-maksimum değer ve çeyrekler arası aralık kullanılmıştır. Kategorik ve oransal değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testi; sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Risk analizleri için binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları

araştırılırken gruplar arasındaki farkı test etmek için Kruskal Wallist test, eğilim varlığını test etmek için Jonckheera-Terpstra testi ve eğilimin yönünü belirlemek için korrelasyon testi kullanılmıştır. Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri  $\leq 0,05$  olarak kabul edilmiş olup istatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 18/219-37 etik kurul numarası ile 20.02.2018 tarihinde alındı (Bakınız Ek-1).

## **4. BULGULAR**

01.01.2010-31.05.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde takip edilen 18 yaşından büyük, hematolojik hastalığı olan ve/veya KHN yapılan, nötropenisi ( $\leq 500$  nötrofil / mm<sup>3</sup>) ve GN basillere bağlı bakteriyemisi olan yetişkin hastalar çalışma grubu olacak şekilde araştırmaya alınmıştır. Bu çalışmanın retrospektif ve prospektif iki dönemi bulunmaktadır. Retrospektif dönemde (01.01.2010-28.02.2018) 211 bakteriyemik; prospektif dönemde (01.03.2018-31.05.2019) ise 66 bakteriyemik olan ve 132 bakteriyemik olmayan toplam 198 hasta toplanmıştır.

### **4.1. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri**

Hastaların ortalama yaşı 53.83 (SS:  $\pm 15.21$ ), minimum yaş 18 ve maksimum yaş 88 olarak saptandı. Bakteriyemik olan hastalarda ortalama yaş 53.10 (SS:  $\pm 15.55$ ), minimum yaş 18-maksimum yaş 83; olmayan grupta ortalama yaş 54.20 (SS:  $\pm 15.08$ ), minimum yaş 19-maksimum yaş 88 olarak bulundu. Hastaların yaşları değerlendirildiğinde; bakteriyemik olan ve olmayanların yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.60$ ) (Tablo 12).

Hastaların 69'u (%34.8) kadın iken 129'u (%65.2) erkek idi. Bakteriyemik olanların 18'i (%27.3) kadın, 48'i (%72.7) erkek ve bakteriyemik olmayan hastalarının

51'i (%38.6) kadın ve 81'i (%61.4) erkek olarak saptandı. Cinsiyet açısından iki grup karşılaştırıldığında fark saptanmadı ( $p=0.11$ ) (Tablo 12).

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde; 63 (%31.8) hastada AML, 16 (%8.1) hastada akut lenfositik lösemi (ALL), 54 (%27.3) hastada Non-Hodgkin lenfoma (NHL), 9 (%4.5) hastada Hodgkin lenfoma (HL), 38 (%19.2) hastada multiple myelom (MM), 3 (%1.5) hastada myelodisplastik sendrom (MDS), 5 (%2.5) hastada kronik lenfositik lösemi (KLL), 3 (%1.5) hastada kronik myelositer lösemi (KML) ve 2 (%1) hastada diğer olarak adlandırılan (lenfoganülositer lösemi (LGL), langerhans hücreli histiyositoz, hemofagositik sendrom) hastalıklar görüldü. Akut myelositer lösemilerin 15'i (%23.8) MDS'ye; 1'er (%1.6) olacak şekilde KML ve KMML'ye sekonder geliştiği görüldü. Altta yatan hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.07$ ). İstatistiksel kolaylık ve bazı hastalık gruplarındaki sayı azlığı nedeniyle lösemiler ve öncülleri (AML, ALL, KML, KLL, LGL, MDS, aplastik anemi); lenfomalar (NHL, HL); plazma hücre diskrazileri (MM) olarak ayrılarak bakteriyemik olanlar ve olmayanlarda 3 grup şeklinde karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ( $p=0.03$ ). Post-hoc analizler uygulandığında farkın bakteriyemik olanlarda daha yüksek oranda lösemi ve öncüllerinin görülmesinden kaynaklı olduğu görüldü.

Hastalıkların tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; 53 (%26.8) hastada direnç, 79 (%39.9) hastada tam yanıt, 32 (%16.2) hastada tedavi yanıtının değerlendirilemediği, 17 (%8.6) hastada parsiyel yanıt, 12 (%6.1) hastanın kontrollerine gelmediği, 4 (%2) hastanın tedavi edilmediği ve 1 (%0.5) hastanın palyatif kemoterapi aldığı görüldü. Bakteriyemik olan ve olmayanlar arasında tedavi yanıtı açısından fark saptanmadı ( $p=0.14$ ) (Tablo 12). Tedavi yanıtı verisi istatistiksel kolaylık amacıyla tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilip değerlendirildiğinde de iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.06$ ).

Tedavi yöntemlerinden biri olan KHN uygulaması incelendiğinde; 107 (% 54) hastada kök hücre nakli yapıldığı, 91 (%46) hastada yapılmadığı bulundu. Nakil sayıları incelendiğinde; 92 (%86) hastada bir defa, 12 (%12.1) hastada iki defa, 2 (%1.9) hastada üç defa nakil yapıldığı görüldü. Kök hücre nakli ile ilgili klinik özelliklere bakıldığında; 67 (%62.6) hastaya otolog, 40 (%37.4) hastaya allojenik nakil yapıldığı; kök hücre kaynağı olarak 107 (%100) hastanın tamamında periferik kan

kullanıldığı; 103 (%96.3) hastaya tam uyumlu, 4 (%3.7) hastaya kısmi uyumlu kök hücre verildiği; 89 (%83.2) hastaya nakil öncesi myeloablatif, 18 (%16.8) hastaya non-myeloablatif hazırlayıcı kemoterapi rejimleri verildiği görüldü. Nakil sonrası hastalık nüksü 61 (%57) hastada gelişmezken, 32 (%29.9) hasta nüks görülmüş olup 14 (%13.1) hastada değerlendirilme yapılamadı. Graft-versus-host-hastalığı ise 10 (%9.3) hastada gelişmiş olup 8 (%80) hastada kronik, 5 (%20) hastada akut formda görüldü (Tablo 12).

Bakteriyemik olan ve olmayanların nakil özellikleri değerlendirildiğinde; nakilin bakteriyemik olmayan hastalarda daha yüksek oranda yapıldığı ( $p=0.02$ ), bakteriyemik olanlarda daha çok oranda allojenik nakil tercih edildiği ( $p=0.003$ ); bakteriyemi öncesi nakil ( $p=0.76$ ), nakil sayısı ( $p=0.67$ ), kök hücre uyumu ( $p=0.95$ ), hazırlayıcı rejim ( $p=0.11$ ), nakil sonrası relaps ( $p=0.89$ ) ve GVHH gelişmesinde ( $p=0.13$ ) gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

Hastaların 119'ünde (%60.1) eşlik eden komorbid hastalık saptanırken; 79'ünde (%46) hastalık saptanmadı. İstatiksel açıdan gruplar arasında fark bulunmadı ( $p=0.26$ ). Hipertansiyon 39 (%19.6) hastada, kalp hastalığı 37 (%18.7) hastada, diyabet 26 (%13) hastada, tiroid bezi hastalıkları (hipotiroidi, hipertiroidi, multinodüler guatr...) 20 (%10.1) hastada, eşlik eden veya geçirilmiş hematolojik ve/veya solid organ malignitesi 27 (%13.6) hastada, kronik akciğer hastalığı (KOA, astım, interstisyel akciğer hastalığı...) 12 (%6) hastada, kronik böbrek hastalığı 11 (%5.5) hastada saptandı. Bakteriyemik olan ve olmayanların arasında eşlik eden hastalıklar açısından fark saptanmadı ( $p=0.25$ ). İki grup karşılaştırılmış olup  $p$  değerleri ilgili satıra tabloda eklendi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

| Karakteristik                                   | Sayı/ Yüzde (total)             | p değeri*          |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                                |                                 |                    |
| Bakteriyemik olan                               | 53.1 (SS: ± 15.55)              | 0.60 <sup>a</sup>  |
| Bakteriyemik olmayan                            | 54.2 (SS: ± 15.08)              |                    |
| <b>Cinsiyet</b>                                 |                                 |                    |
| Bakteriyemik olan kadın/ erkek                  | 18 (%27.3)/ 48 (%72.7)          | 0.11 <sup>b</sup>  |
| Bakteriyemik olmayan kadın/ erkek               | 51 (%38.6)/ 81 (%61.4)          |                    |
| <b>Altta yatan hastalık</b>                     |                                 |                    |
| AML                                             | 63 (%31.8)                      | 0.07 <sup>c</sup>  |
| ALL                                             | 16 (%8.1)                       |                    |
| NHL                                             | 54 (%27.3)                      |                    |
| HL                                              | 9 (%4.5)                        |                    |
| MM                                              | 38 (%19.2)                      |                    |
| MDS                                             | 3 (%1.5)                        |                    |
| KLL                                             | 5 (%2.5)                        |                    |
| KML                                             | 3 (%1.5)                        |                    |
| Diğer                                           | 2 (%1)                          |                    |
| <b>Tedavi yanıtı</b>                            |                                 |                    |
| Tam yanıt                                       | 79 (%39.9)                      | 0.13 <sup>c</sup>  |
| Parsiyel yanıt                                  | 17 (%8.6)                       |                    |
| Dirençli                                        | 53 (%26.8)                      |                    |
| Değerlendirilemedi                              | 32 (%16.2)                      |                    |
| Kontrolde gelmedi                               | 12 (%6.1)                       |                    |
| <b>Kök hücre nakil özellikleri</b>              |                                 |                    |
| Nakil var/yok                                   | 107 (%39.4)/ 91 (%60.6)         | 0.76 <sup>b</sup>  |
| Otolog nakil/Allojenik nakil                    | 67 (%62.6)/ 40 (%37.4)          | 0.003 <sup>b</sup> |
| Myeloablatif/Non-myeloablatif hazırlık rejimi   | 89 (%83.2)/ 18 (%16.8)          | 0.14 <sup>c</sup>  |
| Nakil sonrası tam yanıt/nüks/değerlendirilemedi | 61 (%57)/ 32 (%29.9)/14 (%13.1) | 0.95 <sup>c</sup>  |
| GVHH var/yok                                    | 10 (%9.3)/ 90 (%84.1)           | 0.13 <sup>c</sup>  |
| • Akut/Kronik                                   | 2 (%20)/ 8 (%80)                | 1.0 <sup>c</sup>   |

<sup>a</sup>Student t-test yapılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır. <sup>c</sup>Fisher testi yapılmıştır.

#### 4.2. Hastaların Bakteriyemi/Febril Nötropeni Öncesi Klinik Özellikleri

Bakteriyemik olmayan hastaların hastanede yatış süresi ortalama 13 (IQR: 5.75-18) gün, bakteriyemik olanların 19 (IQR: 14.50-44) gün; Bakteriyemik olmayan hastaların nötropenik gün sayısı ortalama 2 (IQR: 2-5), bakteriyemik olanların ortalama 5 (IQR: 2-10.25) gün; 48 saat veya daha uzun süreli idrar sondası bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5), bakteriyemik olanların 8'inde (%12.1); 48 saat veya daha uzun süreli venöz kateter bakteriyemik olmayan hastaların 108'inde (%81.8) bakteriyemik olanların 62'sinde (%93.9); SVK bakteriyemik olmayan

hastaların 55'inde (%47.9), bakteriyemik olanların 21'inde (%33.3); kemoterapi verilmesi bakteriyemik olmayan hastaların 117'sinde (%88.6), bakteriyemik olanların 62'sinde (%93.9); radyoterapi bakteriyemik olmayan hastaların 5'inde (%3.8), bakteriyemik olanların 9'unda (%13.6); steroid tedavisi bakteriyemik olmayan hastaların 46'sında (%34.8), bakteriyemik olanların 36'sında (%54.5); monoklonal antikor tedavisi bakteriyemik olmayan hastaların 57'sinde (%43.2), bakteriyemik olanların 20'sinde (%30.3); transfüzyon hikayesi bakteriyemik olmayan hastalarının 122'sinde (%92.4), bakteriyemik olanların 64'ünde (%97); son 3 ay içinde hastane yatışı bakteriyemik olmayan hastalarının 84'ünde (%63.6), bakteriyemik olanların 46'sında (%70); son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı bakteriyemik olmayan hastaların 1'inde (%0.8), bakteriyemik olanların 9'unda (%13.6); son 1 ay içerisinde büyük cerrahi bakteriyemik olmayan hastalarının 6'sında (%4.5), bakteriyemik olanların 5'inde (%7.6); önceki bakteriyemi öyküsü bakteriyemik olmayan hastaların 10'unda (%7.6), bakteriyemik olanların 12'sinde (%18.2); eşlik eden enfeksiyon varlığı bakteriyemik olmayan hastalarının 63'ünde (%47.7), bakteriyemik olanların 44'ünde (%67); son 3 gün içerisinde mukozit bakteriyemik olmayan hastaların 35'inde (%26.5), bakteriyemik olanların 12'sinde (%18.2); son 3 gün içerisinde total parenteral nütrisyon (TPN) bakteriyemik olmayan hastaların 11'inde (%8.3), bakteriyemik olanların 9'unda (%13.6); kan basıncındaki sistolik değerin <90 mmHg'den düşük oluşu bakteriyemik olmayan hastalarının 9'unda (%6.8), bakteriyemik olanların 13'ünde (%20); septik şok varlığı bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5), bakteriyemik olanların 8'inde (%12.1) saptandı (Tablo 13).

Bakteriyemik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldı ve p değerleri ilgili satıra tabloda eklendi (Tablo 13). Hastanede yatış süresi ( $p<0.0001$ ), nütropenik gün sayısı ( $p<0.0001$ ) bakteriyemik olanlarda anlamlı fark oluşturacak şekilde uzun bulundu. Venöz kateter varlığı ( $p=0.02$ ), radyoterapi uygulanması ( $p=0.02$ ), steroid verilmesi ( $p=0.008$ ), son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı ( $p<0.0001$ ), önceki bakteriyemi varlığı ( $p=0.02$ ), bakteriyemi ile birlikte başka enfeksiyon eşlik etmesi ( $p=0.01$ ) ve sistolik tansiyon değerinin <90 mmHg'den düşük oluşu ( $p=0.007$ ) bakteriyemik olanlarda daha çok oranda olacak şekilde anlamlı saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hastalarda bakteriyemi/FEN öncesi klinik özellikler

| Karakteristik                          | Bakteriyemik olmayan hastalar (Sayı/Yüzde) | Bakteriyemik olan hastalar (Sayı/Yüzde) | p değeri*            |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
| Hastanede yatış süresi (gün)           | 13 (IQR: 5.75-18)                          | 19 (IQR: 14.50-44)                      | <0.0001 <sup>a</sup> |
| Bakteriyemi/FEN öncesi nötropeni (gün) | 2 (IQR: 2-5)                               | 5 (IQR: 2-10.25)                        | <0.0001 <sup>a</sup> |
| Venöz kateter varlığı                  | 108 (%82)                                  | 62 (%93.9)                              | 0.02 <sup>b</sup>    |
| Santral venöz kateter varlığı          | 55 (%48)                                   | 21 (%33.3)                              | 0.06 <sup>b</sup>    |
| İdrar sondası varlığı                  | 6 (%4)                                     | 8 (%12.1)                               | 0.07 <sup>c</sup>    |
| Kemoterapi verilmesi                   | 117 (%88.6)                                | 62 (%93.9)                              | 0.23 <sup>b</sup>    |
| Radyoterapi uygulanması                | 5 (%4)                                     | 9 (%13.6)                               | 0.02 <sup>c</sup>    |
| Steroid tedavisi verilmesi             | 57 (%43)                                   | 36 (%54)                                | 0.008 <sup>b</sup>   |
| Monoklonal antikor kullanımı           | 47 (%23)                                   | 20 (%30)                                | 0.08 <sup>b</sup>    |
| Transfüzyon uygulanması                | 122 (%92)                                  | 64 (%97)                                | 0.34 <sup>c</sup>    |
| Son 3 ay içinde hastane yatışı         | 84 (%64)                                   | 46 (%70)                                | 0.39 <sup>b</sup>    |
| Son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı     | 1 (%1)                                     | 9 (%13.6)                               | <0.0001 <sup>c</sup> |
| Son 1 ay içinde büyük cerrahi          | 6 (%4)                                     | 5 (%7)                                  | 0.51 <sup>c</sup>    |
| Önceki bakteriyemi varlığı             | 10 (%8)                                    | 12 (%18)                                | 0.02 <sup>b</sup>    |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı          | 63 (%48)                                   | 44 (%67)                                | 0.01 <sup>b</sup>    |
| Mukozit varlığı                        | 35 (%26)                                   | 12 (%18.2)                              | 0.19 <sup>b</sup>    |
| TPN kullanımı                          | 11 (%8)                                    | 9 (%13.6)                               | 0.24 <sup>b</sup>    |
| Sistolik tansiyon <90 mmHg             | 9 (%7)                                     | 13 (%20)                                | 0.007 <sup>b</sup>   |
| Septik şok varlığı                     | 6 (%4)                                     | 8 (%12.1)                               | 0.07 <sup>c</sup>    |

<sup>a</sup> Mann-Whitney U testi yapılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır. <sup>c</sup>Fisher testi yapılmıştır.

### 4.3. Hastaların Mikrobiyolojik Özellikleri

Bakteriyemik olan 66 kişiden alınan kan kültürlerinde 70 bakteri üremesi oldu. En az 1 adet en çok ise 12 adet ardışık kan kültüründe pozitiflik saptandı. Dört hastanın (%6) kan kültüründe iki bakteri üremesi oldu. Bakterilerin dağılımı incelendiğinde; 40 (%57.1) *E.coli*, 13 (%18.6) *Klebsiella pneumoniae*, 9 (%12.9) *P.aeruginosa*, 4 (%5.7) *Acinetobacter baumannii*, 4 (%5.6) diğer bakteriler diye adlandırdığımız (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella osloensis*) üremesi saptandı. Bakteriyemilerin; 66'sı (%93) hastane kaynaklı, 5'i (%7) toplumdan gelen hastalarda olduğu görüldü. Bakteriyemi kökeni incelendiğinde; 4'ünün (%7) kateter,

5'inin (%7) üriner sistem, 2'sinin (%2.8) intraabdominal, 4'ünün (%5.6) solunum yolu, 1'inin (%1.4) yumuşak doku/cilt ve 54'inin (%76.3) kökeninin bulunamadığı görüldü.

Bakteriyel süperenfeksiyon 46 (%69.7) hastada saptanmazken; 20 hastada (%30.3) görüldü. Bu süperenfeksiyonların 8'i (%40) *A.baumannii*, 6'sı (%30) karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* (KrKp), 3'ü (%15) karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* (KrPa) 2'si (%10) VRE kaynaklı olduğu bulundu. Dirençli bakteri ile kolonizasyon 50 (%75.8) hastada saptanmazken; 16 (%24.2) hastada başta KrKp (7 hasta; %43.7), *C.difficile* (3 hasta; %18.7), VRE (3 hasta; %18.7) görüldü.

Hastaların kan kültürlerinde üreyen 70 bakterinin 29'u (%44.6) ESBLs pozitif, 36'sı (%55.4) ESBLs negatif; 23'ü (%33.3) karbapeneme dirençli, 46'sı (%66.7) karbapeneme duyarlı olarak bulundu. Kolistin direnci bakılan 7 kültürün 2'sinde direnç görüldü. Hastaların 13'ünde (%21) ikinci, 3'ünde (%4.5) ise üçüncü kere gram negatif bakteriyemi gelişti. İkinci bakteriyemi atağının 4'ünden *E.coli* (%30.7), 4'ünden (%30.7) *A.baumannii*, 2'sinden (%15) *K.pneumoniae*, 2'sinden (%15) *P.aeruginosa* izole edildi. İkinci bakteriyemi atağındaki direnç profili incelendiğinde bakterilerin 9'unda (%69.2) karbapeneme direnç, 11'inde (%84.6) ESBLs pozitifliği saptanırken; 2'sinin (%15.3) ise ESBLs negatif olduğu görüldü (Tablo 14).

**Tablo 14.** Bakteriyemik olan hastaların mikrobiyolojik özellikleri

| Karakteristik                                            | Sayı/ Yüzde |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Bakterilerin dağılımı (n=70)</b>                      |             |
| <i>E.coli</i>                                            | 40 (%57.1)  |
| <i>K.pneumoniae</i>                                      | 13 (%18.6)  |
| <i>P.aeruginosa</i>                                      | 9 (%12.9)   |
| <i>A.baumannii</i>                                       | 4 (%5.7)    |
| Diğer                                                    | 4 (%5.7)    |
| <b>Bakteriyemi kaynağı</b>                               |             |
| Hastane kaynaklı                                         | 61 (%93)    |
| Toplum kaynaklı                                          | 5 (%7)      |
| <b>Bakteriyemi kaynağı</b>                               |             |
| Kateter                                                  | 4 (%7)      |
| Üriner sistem                                            | 5 (%7)      |
| İntraabdominal                                           | 2 (%2.8)    |
| Solunum sistemi                                          | 4 (%5.6)    |
| Yumuşak doku/cilt                                        | 1 (%1.4)    |
| Bilinmiyor                                               | 54 (%76.3)  |
| <b>Bakteriyel süperenfeksiyon (n=20)</b>                 |             |
| <i>A.baumannii</i>                                       | 8 (%40)     |
| KrKp                                                     | 6 (%30)     |
| VRE                                                      | 2 (%10)     |
| KrPa                                                     | 3 (%15)     |
| <b>Dirençli bakteri ile kolonizasyon (n=16)</b>          |             |
| KrKp                                                     | 7 (%43.7)   |
| VRE                                                      | 3 (%18.7)   |
| <i>C.difficile</i>                                       | 3 (%18.7)   |
| <b>Direnç profili (n=70)</b>                             |             |
| ESBLs negatif                                            | 36 (%55.5)  |
| ESBLs pozitif                                            | 29 (%44.6)  |
| Karbapeneme dirençli                                     | 23 (%33.3)  |
| <b>İkinci bakteriyemide bakterilerin dağılımı (n=13)</b> |             |
| <i>E.coli</i>                                            | 4 (%30.7)   |
| <i>K.pneumoniae</i>                                      | 2 (%15)     |
| <i>A.baumannii</i>                                       | 4 (%30.7)   |
| <i>P.aeruginosa</i>                                      | 2 (%15)     |
| <b>İkinci bakteriyemide direnç profili</b>               |             |
| ESBLs negatif                                            | 2 (%15.4)   |
| ESBLs pozitif                                            | 11 (%84.6)  |
| Karbapeneme dirençli                                     | 9 (%69.2)   |

Toplam 132 bakteriyemik olmayan hastasının 18'inde (%13.6) süperenfeksiyon geliştiği görüldü. Bunların 9'unda (%50) *A.baumannii*, 4'ünde (%22) KrKp, 3'ünde (%16.6) KrPa görüldü. Dirençli bakteri ile kolonizasyon 13 (%10) hastada saptandı. Kolonizasyon etkenleri arasında 4 (%31) hastada KrKp, 4 (%31) hastada Acb ve diğerleri (VRE, *C.difficile*, MRSA...) görüldü. Bakteriyemik olan ve

olmayanlarda bakteriyel süperenfeksiyonlar ve dirençli bakteri ile kolonizasyon karşılaştırılmış olup; p değeri ilgili satıra eklenmiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** Bakteriyemik olmayan hastaların mikrobiyolojik özellikleri

| Karakteristik                                   | Sayı/ Yüzde | p değeri*          |
|-------------------------------------------------|-------------|--------------------|
| <b>Bakteriyel süperenfeksiyon (n=18)</b>        |             | 0.005 <sup>a</sup> |
| <i>A.baumannii</i>                              | 9 (%50)     |                    |
| KrKp                                            | 4 (%22.2)   |                    |
| KrPa                                            | 3 (%16.6)   |                    |
| <b>Dirençli bakteri ile kolonizasyon (n=13)</b> |             | 0.007 <sup>a</sup> |
| <i>A.baumannii</i>                              | 4 (%31)     |                    |
| KrKp                                            | 4 (%31)     |                    |
| Diğer                                           | 5 (%38.4)   |                    |

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır.

Bakteriyel süperenfeksiyon gelişimi (p=0.005) ve dirençli bakteri ile kolonizasyonda (p=0.007) bakteriyemik olanlarda daha sık olacak şekilde anlamlı fark saptandı.

#### 4.4. Hastalarının Bakteriyemi/Febril Nötropeni Sonrası Klinik Özellikleri

Bakteriyemik olmayan hastaların nötropenisi atak sonrasında ortalama 3 (IQR:2-9.5) gün devam etmiş olup minimum 1 maksimum ise 64 gün; bakteriyemik olanların bakteriyemi sonrası nötropenisi ortalama 4 (IQR:2-10.2) gün devam etmiş olup minimum 1 maksimum 85 gün sürdü. Febril nötropeni atağı geliştikten sonra Bakteriyemik olmayan hastalarının 85'ine (%64.4); bakteriyemik olanların 35'ine (%53) mekanik prosedür uygulandı. Bakteriyemik olmayan hastaların en çok yapılan üç işlem sırasıyla 50 (%58.8) kateter çıkarılması, 21 (%24.7) kateter takılması, 8 (%6) BAL; bakteriyemik olanlarda ise en çok yapılan iki işlem 15 (%44.1) kateter takılması, 14 (%40) kateter çıkarılması olarak görüldü. Bakteriyemik olmayan hastalarının 97'sine (%73.5); bakteriyemik olanların 49'una (%74.2) CSF verildi. Yoğun bakım ihtiyacı bakteriyemik olmayan hastalarının 21'inde (%15.9), bakteriyemik olanların 27'sinde (%40.9); entübasyon işlemi bakteriyemik olmayan hastalarının 17'sinde (%12.9), bakteriyemik olanların 21'inde (%31.8) uygulandı.

Kullanılan antimikrobiyalere ikincil nefrotoksisite hiçbir bakteriyemik olmayan hastata gelişmezken bakteriyemik olanların 5'inde (%7.6); komplikasyon ise

bakteriyemik olmayan hastaların 58'sinde (%43.9), bakteriyemik olanların 26'sında (%39.4) gelişti. Hastalarda gelişen komplikasyonlar incelendiğinde, bakteriyemik olmayan hastalarının 58'inde (%43.9); bakteriyemik olanların 26'sında (%39.4) gerçekleştiği görüldü. Komplikasyonlar sınıflandırıldığında ise bakteriyemik olmayanlarda 15 (%25.9) viral enfeksiyonlar, 14 (%24.1) aspergillozis, 11 (%19) yumuşak doku/cilt enfeksiyonu, 9 (%15.5) pnömoni; bakteriyemik olanlarda 10 (%38.5) pnömoni, 7 (%26.9) aspergillozis, 5 (%19.2) yumuşak doku/cilt enfeksiyonu ve 4 (%15.4) viral enfeksiyonlar olarak görüldü.

Yan etki bakteriyemik olmayan hastalarının 8'inde (%6); bakteriyemik olanların 5'inde (%7.6) görüldü. Yan etki nedeni ile bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5); bakteriyemik olanların 3'ünde (%4.5; 2 nefrotoksisite, 1 toksik epidermal nekroliz) tedaviye ara verildi (Tablo 16).

Bakteriyemik olmayan ve olanlar karşılaştırıldı ve p değerleri ilgili satıra tabloda eklendi (Tablo 16). Yoğun bakım ihtiyacı ( $p<0.0001$ ), entübasyon uygulanması ( $p=0.001$ ) ve antibiyotik ile ilişkili nefrotoksisitede ( $p=0.004$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Mekanik prosedür olarak kateter çıkarılmasına ( $p=0.02$ ) Bonferroni düzeltmesi yapılırken p değerleri anlamlı saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastalarda bakteriyemi/FEN sonrası klinik özellikler

| Karakteristik                           | Bakteriyemik olmayan hastalar<br>Sayı/ Yüzde | Bakteriyemik olan hastalar<br>Sayı/ Yüzde | p değeri*            |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
| Bakteriyemi/FEN sonrası nötropeni (gün) | 3 (IQR:2-9.5)                                | 4 (IQR:2-10.2)                            | 0.16 <sup>a</sup>    |
| Mekanik prosedür uygulanması            | 85 (%64.4)                                   | 35 (%53)                                  | 0.12 <sup>b</sup>    |
| • Cerrahi işlem                         | 9 (%6.8)                                     | 7 (%10.6)                                 | 0.35 <sup>b</sup>    |
| • Kateter çıkarılması                   | 50 (%37.8)                                   | 14 (%21.2)                                | 0.02 <sup>b</sup>    |
| • Kateter takılması                     | 21 (%15.9)                                   | 15 (%22.7)                                | 0.24 <sup>b</sup>    |
| • Bronkoskopi/Endoskopi/Kolonoskopi     | 16 (%12.1)                                   | 3 (%4.5)                                  | 0.09 <sup>b</sup>    |
| CSF uygulanması                         | 97 (%73.5)                                   | 49 (%74.2)                                | 0.90 <sup>b</sup>    |
| Yoğun bakım ihtiyacı                    | 21 (%15.9)                                   | 27 (%40.9)                                | <0.0001 <sup>b</sup> |
| Entübasyon                              | 17 (%12.9)                                   | 21 (%31.8)                                | 0.001 <sup>b</sup>   |
| Antibiyotik ile ilişkili nefrotoksisite | -                                            | 5 (%7.6)                                  | 0.004 <sup>c</sup>   |
| Komplikasyon                            | 58 (%43.9)                                   | 26 (%39.4)                                | 0.54 <sup>b</sup>    |
| • Aspergillozis                         | 14 (%10.6)                                   | 7 (%10.6)                                 | 1.0 <sup>b</sup>     |
| • Pnömoni/Akciğer enfeksiyonu           | 9 (%6.8)                                     | 10 (%15.2)                                | 0.06 <sup>b</sup>    |
| • Yumuşak doku/cilt enfeksiyonu         | 11 (%8.3)                                    | 5 (%7.6)                                  | 0.85 <sup>b</sup>    |
| • Viral enfeksiyonlar                   | 15 (%11.4)                                   | 4 (%6.1)                                  | 0.23 <sup>b</sup>    |
| Yan etki                                | 8 (%6.1)                                     | 5 (%7.6)                                  | 0.76 <sup>c</sup>    |
| Yan etki nedeni ile tedaviye ara        | 6 (%4.5)                                     | 2 (%3)                                    | 0.72 <sup>c</sup>    |

<sup>a</sup> Mann-Whitney U testi yapılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır. <sup>c</sup>Fisher testi yapılmıştır.

#### 4.5. Hastaların Tedavi Özellikleri

Hastalarda kinolon kullanımına bakıldığında; 69 (%34.8) hastanın kullanmadığı; 128 (%64.6) hastanın kullandığı görülmüştür. Bakteriyemik olanların 20'sinin (%30.8) kullanmadığı, 45'inin (%69.2) kullandığı; bakteriyemik olmayan hastaların ise 49'unun (%37.1) kullanmadığı, 83'ünün (%62.9) kullandığı görüldü (p=0.38). Son 30 gün içerisindeki antibiyotik kullanımı 99 (%50) hastada yok iken 99 (%50) hastada ise sorgulamada saptandı. Bakteriyemik olanların 7'sinde (%10.6) yok, 59'unda (%89.4) var; bakteriyemik olmayan hastaların 92'sinde (%69.7) yok, 40'ında (%30.3) var olarak bulundu (p<0.0001). Bakteriyemik olanların 21'inde PİP-TAZ (%35.5), 19'unda karbapenem (%32.2), 10'unda GPEA (gram pozitif etkili ajan; teikoplanin, vankomisin, linezolid, daptomisin) (%16.9) ve 6'sında sefalosporin (%10.1) kullanımı; bakteriyemik olmayan hastaların 9'unda PİP-TAZ (%9.7), 11'inde karbapenem (%11.9), 11'inde GPEA (%11.9) ve 5'inde sefalosporin (%5.3) kullanımı

saptandı. Bakteriyemik olan ve olmayan gruplar değerlendirildiğinde bakteriyemik olan grubunda son 30 gün içinde karbapenem ( $p<0.0001$ ), beta-laktam ( $p<0.0001$ ) ve GPEA ( $p=0.03$ ) kullanımının daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Ampirik antibiyotik hastaların hepsine nötrojenik ateşi olduğunda başlandı. Tedavi tercihleri karbapenem 150 (%75.8) hastada; PİP-TAZ 41 (%20.8) hastada; anti-pseudomonal etkili sefalosporinler (sefaperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim) 8 (%4) hastada olacak şekilde dağıldı. Hastaların 87'sine (%43.9) ilk antibiyotik ile eş zamanlı veya kültür sonucu çıkmayan döneminde ikinci bir ilaç eklendi. Bu ilaçların 75'i (%89.2) GPEA, 10'u (%11.5) metronidazol, 7'si (%8) kolistin olarak bulundu. Ampirik antibiyotik tedavi seçiminde kolistin bakteriyemik olanlarda ( $p=0.006$ ) daha yüksek oranda tercih edildiği görüldü (Tablo 17).

Hedefe yönelik tedaviler hastaların 192'sine (%97) verilmiş olup kalan 6 (%3) hasta exitus olduğu için sadece ampirik tedavi aldılar. Tedavi tercihleri karbapenem 146 (%76) hastada (meropenem 144, %75; doripenem 1, %0.5; ertapenem 1, %0.5); PİP-TAZ 24 (%12.5) hastada; anti-pseudomonal etkili sefalosporinler (sefepim 8, %4.2; seftazidim 4, %2.1; sefaperazon-sulbaktam 2, %1) 14 (%6) hastada olacak şekilde dağıldı. Hedefe yönelik ilk antibiyotiğin yanına ikincisi antibiyotik 90 (%45.5) hastada eklendi. Hastaların 71'ine (%78.8) GPEA, 23'üne (%25.5) kolistin, 9'una (%10) metronidazol ve 5'ine (%5.5) aminoglikozit verildi. Hedefe yönelik tedaviler incelendiğinde; bakteriyemik olmayan hastalara daha yüksek oranda meropenem verildiği ( $p=0.02$ ); bakteriyemik olanlarda ise sefalosporin ( $p=0.03$ ), kolistin ( $p=0.003$ ) ve aminoglikozit ( $p=0.004$ ) kullanımının daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Uzamış beta-laktam infüzyonu toplam 16 (%8.1) hastada uygulandı. Bakteriyemik olanların 7'sine (%10.6); bakteriyemik olmayan hastaların ise 9'una (%6.8) yapıldı ( $p=0.35$ ). Uzamış infüzyonla verilen antibiyotiğin tüm hastalarda meropenem olduğu görüldü.

Antibiyotik değişikliği 132 (%66.7) hastada uygulanmazken; 66 (%33.3) hastada uygulandı. Antibiyotik değişikliği, 34 (%51.5) bakteriyemik olan hastada ve 32 (%24.2) bakteriyemik olmayan hastada yapıldı ( $p<0.0001$ ). Bakteriyemik olanların 12 (%35.3) in-vitro direnç, 11'inde (%32.4) de-eskalasyon, 6'sında (%17.6) klinik veya mikrobiyolojik başarısızlık, 4'ünde (%11.8) başka enfeksiyon şüphesi ve 1'inde

(%2.9) yan etki nedeni ile değişiklik yapıldı. Bakteriyemik olmayan hastaların ise 20'sinde (%62.5) klinik veya mikrobiyolojik başarısızlık, 5'inde (%15.6) başka enfeksiyon şüphesi, 4'ünde (%12.5) de-eskalasyon ve 3'ünde (%9.4) yan etki nedeni ile değişiklik yapıldı ( $p<0.0001$ ) (Tablo 17).

Antibiyotik verilen toplam gün ortalanca 10 (IQR:6-14) gün olup minimum 1 maksimum ise 63 gün olarak bulundu. Bakteriyemik olanlarda ortalanca 12 (IQR:9-17) gün ve minimum 1 maksimum 63 gün; bakteriyemik olmayan hastalarda ise ortalanca 10 (IQR:6-12) gün ve minimum 1 maksimum 37 gün olarak saptandı ( $p<0.0001$ ) (Tablo 17).

Tedavi uygunluğu açısından bakıldığında 66 bakteriyemik hastanın 58'inin (%93.9) ampirik tedavisi uygun iken 6'sının (%6.1) tedavisi klinik ve kültür sonuçlarına göre uygunsuz bulundu. Uygun tedavi verilmesine karşın hastaların 9'unda (%4.5) bakteriyemi devam etti. Antibiyotik kesildikten sonra 1 (%1.5) hastada relaps görüldü. Bakteriyemik olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı ve p değerleri ilgili satıra tabloda eklendi (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastaların tedavi özellikleri

| Karakteristik                           | Bakteriyemik olmayan hastalar | Bakteriyemik olan hastalar | p değeri*            |
|-----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
|                                         | Sayı/ Yüzde                   | Sayı/ Yüzde                |                      |
| Toplam antibiyotik tedavisi (gün)       | 10 (IQR:6-12)                 | 12 (IQR:9-17)              | <0.0001 <sup>a</sup> |
| Kinolon kullanımı                       | 83 (%62.9)                    | 45 (%69.2)                 | 0.38 <sup>b</sup>    |
| Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı | 40 (%30.3)                    | 59 (%89.4)                 | <0.0001 <sup>b</sup> |
| Ampirik tedavi                          |                               |                            |                      |
| • Karbapenem                            | 95 (%72)                      | 55 (%83.3)                 | 0.08 <sup>b</sup>    |
| • PİP-TAZ                               | 30 (%22.7)                    | 11 (%16.7)                 | 0.32 <sup>b</sup>    |
| • Sefalosporin                          | 8 (%6.1)                      | -                          | 0.05 <sup>c</sup>    |
| Ampirik tedavi 2. antibiyotik           |                               |                            |                      |
| • GPEA                                  | 47 (%35.6)                    | 28 (%42.4)                 | 0.35 <sup>b</sup>    |
| • Kolistin                              | 1 (%0.8)                      | 6 (%9.1)                   | 0.006 <sup>c</sup>   |
| • Metronidazol                          | 5 (%3.8)                      | 5 (%7.6)                   | 0.30 <sup>c</sup>    |
| Hedefe yönelik tedavi                   |                               |                            |                      |
| • Karbapenem                            | 106 (%81)                     | 40 (%65.6)                 | 0.02 <sup>b</sup>    |
| • PİP-TAZ                               | 16 (%12.2)                    | 8 (%13.2)                  | 0.86 <sup>b</sup>    |
| • Sefalosporin                          | 7 (%5.3)                      | 9 (%14.1)                  | 0.03 <sup>b</sup>    |
| Hedefe yönelik tedavi 2. antibiyotik    |                               |                            |                      |
| • GPEA                                  | 52 (%39.4)                    | 19 (%31.1)                 | 0.26 <sup>b</sup>    |
| • Kolistin                              | 11 (%8.4)                     | 12 (%18.8)                 | 0.03 <sup>b</sup>    |
| • Aminoglikozit                         | -                             | 5 (%7.6)                   | 0.004 <sup>c</sup>   |
| Uzamış beta-laktam infüzyonu            | 9 (%6.8)                      | 7 (%10.6)                  | 0.35 <sup>b</sup>    |
| Antibiyotik değişikliği                 | 32 (%24.2)                    | 34 (%51.5)                 | <0.0001 <sup>b</sup> |

\*Bakteriyemik olmayan ve bakteriyemik olanlar arasındaki p değeridir. <sup>a</sup> Mann-Whitney U testi yapılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır. <sup>c</sup>Fisher testi yapılmıştır.

#### 4.6. Hastaların Mortalite ile İlgili Özellikleri

Toplam 15 aylık takip süresince, 198 hastanın 134'ü (%67.7) sağ olarak izlenirken 64 (%32.3) hasta exitus oldu. Bakteriyemik olanların 31'i (%47); bakteriyemik olmayan hastaların 33'i (%25) izlemde exitus oldu. Tüm nedenlere bağlı ölümler incelendiğinde bakteriyemik olanlarda bakteriyemik olmayan hastalara göre daha fazla ölüm olduğu görüldü (p=0.002).

Bakteriyemi/FEN sonrası 7 günlük mortalite bakteriyemik olmayan hastalarda 4 (%3) kişide, bakteriyemik olanlarda 12 (%18.2) kişide (p<0.0001); 14 günlük mortalite bakteriyemik olmayan hastalarda 8 (%6.1) kişide, bakteriyemik olanlarda 17 (%25.8) kişide (p<0.0001) ve 30 günlük mortalite bakteriyemik olmayan hastalarda 14 (%10.6) kişide, bakteriyemik olanlarda 20 (%30.3) kişide görüldü (p=0.001).

Sonuçlar değerlendirildiğinde, bakteriyemi/FEN sonrasında 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortalitenin bakteriyemik olan hastalarda daha yüksek oranda gerçekleştiği saptandı.

Bakteriyemi gelişmesinin 7 günlük mortaliteyi 7.11 kat (%95 Güven aralığı (GA): 2.19-23.03); 14 günlük mortaliteyi 5.38 kat (%95 GA: 2.18-13.27) ve 30 günlük mortaliteyi 3.66 kat (%95 GA: 1.71-7.86) arttırdığı görüldü. Bakteriyeminin mortalite üzerindeki belirgin etkisi nedeni ile hastalarda bakteriyemi gelişimini tahmin edebilecek bir modelleme oluşturuldu. Bakteriyemi/FEN öncesi tek değişkenli analizlerle anlamlı saptanan ve etkisi olabileceği düşünülen değişkenler hasta sayıları ve eksik veriler dikkate alınarak modelde kullanıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları, güven aralıkları ve rölatif risk (RR) ile bakteriyemi gelişmesini etkileyen faktörler Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** Bakteriyemi gelişimini etkileyen faktörler

| Karakteristik                            | Tek değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA | Çok değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Cinsiyet                                 | 0.11 <sup>a</sup> 1.68 (0.88-3.20)          | 0.02 2.77 (1.19-5.98)                       |
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>               | 0.06 <sup>a</sup> 1.83 (0.97-3.42)          | -                                           |
| Nakil tipi                               | 0.003 <sup>a</sup> 3.76 (1.53-9.26)         | -                                           |
| Yatış süresi                             | <0.0001 <sup>b</sup>                        | 0.005 1.09 (1.03-1.15)                      |
| Bakteriyemi öncesi nötropeni (gün)       | <0.0001 <sup>b</sup>                        | 0.005 1.10 (1.031-1.184)                    |
| Bakteriyemi öncesi RT verilmesi          | 0.02 <sup>c</sup> 4.01 (1.29-12.50)         | 0.02 5.16 (1.33-20.01)                      |
| Bakteriyemi öncesi steroid verilmesi     | 0.008 <sup>a</sup> 2.24 (1.23-4.10)         | 0.001 3.47 (1.66-7.25)                      |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı            | 0.01 <sup>a</sup> 2.19 (1.18-4.05)          | 0.009 2.69 (2.27-5.68)                      |
| Son ay içinde yoğun bakım yatışı*        | <0.0001 <sup>c</sup> 20.69 (2.56-167.11)    | -                                           |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg*           | 0.007 <sup>a</sup> 3.35 (1.35-8.32)         | -                                           |
| Septik şok varlığı <sup>#</sup>          | 0.07 <sup>c</sup> 2.90 (0.96-8.73)          | -                                           |
| Dirençli bakteri ile kolonizasyon        | 0.007 <sup>a</sup> 2.75 (1.34-5.67)         | 0.006 2.82 (1.32-5.65)                      |
| Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı* | <0.0001 <sup>a</sup> 19.37 (8.15-46.13)     | -                                           |

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi yapılmıştır. <sup>b</sup> Mann-Whitney U testi yapılmıştır. <sup>c</sup> Fisher testi yapılmıştır. <sup>#</sup>Çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı bulunmamıştır. \* Korelasyona katılmamıştır. Hosmer-Lemeshow testi p değeri=0.15

Buna göre hematolojik hastalığı olan ve/veya KHN yapılmış bir hastada; erkek cinsiyet 2.77 kat, bakteriyemi öncesi RT verilmesi 5.16 kat, bakteriyemi öncesi steroid verilmesi 3.47 kat, eşlik eden enfeksiyon olduğunda 2.69 kat, sistolik kan basıncı <90 mmHg olunca 3.35 kat, septik şok varlığı 2.90 kat, 30 gün içinde antibiyotik kullanımı 19.37 kat, son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı varlığı 20.69 kat, dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı 2.82 kat, bakteriyemi öncesi 1 birimlik nötroopenik gün artışı 1.10 kat ve yatış süresinde 1 birimlik uzama 1.09 kat bakteriyemi gelişme riskini arttırmaktadır.

Bakteriyemik olanlarda 7 günlük ,14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler tek değişkenli analiz sonuçları, RR ve güven aralıkları Tablo 19’da verilmiştir.

**Tablo 19.** Bakteriyemik olan hastalarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                                           | 7 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA) | 14 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA) | 30 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA) |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Cinsiyet                                                | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.35 <sup>a</sup>                        |
| Yaş (yıl)                                               | 0.88 <sup>c</sup>                       | 0.60 <sup>c</sup>                        | 0.60 <sup>c</sup>                        |
| Altta yatan hastalık*                                   | 0.12 <sup>b</sup>                       | 0.26 <sup>b</sup>                        | 0.19 <sup>b</sup>                        |
| KHN                                                     | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.15 <sup>a</sup>                        | 0.15 <sup>a</sup>                        |
| KHN sayısı                                              | 0.13 <sup>b</sup>                       | 0.13 <sup>b</sup>                        | 0.20 <sup>b</sup>                        |
| KHN tipi                                                | 0.13 <sup>b</sup>                       | 0.13 <sup>b</sup>                        | 0.12 <sup>b</sup>                        |
| Kök hücre uyumu                                         | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Hazırlayıcı rejim<br>• Myeloablative/ Non-myeloablative | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| KHN sonrası relaps                                      | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.53 <sup>b</sup>                        |
| GVHH                                                    | 0.004 <sup>b</sup><br>63 (2.26-1754)    | 0.004 <sup>b</sup><br>63 (2.26-1754)     | 0.01 <sup>b</sup><br>30 (2.03-441.8)     |
| Akut/Kronik GVHH                                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Tedavi yanıtı                                           | 0.04 <sup>b</sup><br>7.81 (0.94-64.95)  | 0.003 <sup>a</sup><br>13.54 (1.66-110.4) | 0.001 <sup>a</sup><br>18.17 (2.24-147.5) |
| Komorbidite                                             | 0.35 <sup>a</sup>                       | 0.87 <sup>a</sup>                        | 0.62 <sup>a</sup>                        |
| Hastanede yatış süresi (gün)                            | 0.002 <sup>d</sup>                      | 0.002 <sup>d</sup>                       | 0.002 <sup>d</sup>                       |

|                                               |                                          |                                           |                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| İzole edilen patojen                          | 0.77 <sup>b</sup>                        | 0.36 <sup>b</sup>                         | 0.19 <sup>b</sup>                        |
| Pozitif kan kültür sayısı                     | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.1 <sup>b</sup>                          | 0.15 <sup>b</sup>                        |
| Bakteriyemi kaynağı                           | 0.57 <sup>b</sup>                        | 0.31 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Bakteriyemi kökeni                            | 0.81 <sup>b</sup>                        | 0.38 <sup>b</sup>                         | 0.52 <sup>b</sup>                        |
| Kinolon kullanımı                             | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.76 <sup>b</sup>                         | 0.28 <sup>a</sup>                        |
| 30 gün içinde antibiyotik kullanımı           | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.66 <sup>b</sup>                         | 0.66 <sup>b</sup>                        |
| Bakteriyemi öncesi nötropeni (gün)            | 0.42 <sup>d</sup>                        | 0.40 <sup>d</sup>                         | 0.23 <sup>d</sup>                        |
| Bakteriyemi sonrası nötropeni (gün)           | 0.004 <sup>d</sup>                       | 0.38 <sup>d</sup>                         | 0.68 <sup>d</sup>                        |
| 48 saatten uzun süredir idrar sondası varlığı | <0.0001 <sup>b</sup><br>26 (18.58-77.58) | <0.0001 <sup>b</sup><br>33.6 (3.71-304.2) | 0.001 <sup>b</sup><br>24.23 (2.72-212.2) |
| 48 saatten uzun süredir venöz kateter varlığı | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                          | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Periferik/Santral kateter varlığı             | 0.51 <sup>b</sup>                        | 0.84 <sup>b</sup>                         | 0.70 <sup>a</sup>                        |
| Bakteriyemi öncesi KT verilmesi               | 0.14 <sup>b</sup>                        | 0.27 <sup>b</sup>                         | 0.07 <sup>b</sup>                        |
| Bakteriyemi öncesi RT verilmesi               | 0.007 <sup>b</sup><br>8.93 (1.92-41.41)  | 0.04 <sup>b</sup><br>4.68 (1.08-20.2)     | 0.11 <sup>b</sup>                        |
| Bakteriyemi öncesi steroid verilmesi          | 0.004 <sup>a</sup><br>12.76 (1.53-105.9) | 0.12 <sup>a</sup>                         | 0.26 <sup>a</sup>                        |
| Transfüzyon                                   | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                          | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Son 3 ay monoklonal antikor kullanımı         | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.48 <sup>a</sup>                         | 0.23 <sup>a</sup>                        |
| Son 3 ay içinde hastane yatışı                | 0.31 <sup>b</sup>                        | 0.48 <sup>a</sup>                         | 0.23 <sup>a</sup>                        |
| Son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı            | 0.34 <sup>b</sup>                        | 0.22 <sup>b</sup>                         | 0.11 <sup>b</sup>                        |
| Son 7 gün içinde entübasyon                   | 0.18 <sup>b</sup>                        | 0.25 <sup>b</sup>                         | 0.30 <sup>b</sup>                        |
| Son 1 ay içinde majör cerrahi                 | 0.03 <sup>b</sup><br>8.66 (1.26-59.35)   | 0.10 <sup>b</sup>                         | 0.15 <sup>b</sup>                        |
| Önceki bakteriyemi                            | 0.20 <sup>b</sup>                        | 0.27 <sup>b</sup>                         | 0.48 <sup>b</sup>                        |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı                 | 0.05 <sup>b</sup><br>7 (0.84-58.25)      | 0.005 <sup>a</sup><br>12 (1.47-97.79)     | 0.001 <sup>b</sup><br>15.96 (1.96-129.4) |
| Son 3 gün içinde mukozit                      | 0.21 <sup>b</sup>                        | 0.49 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Son 3 gün içinde TPN kullanımı                | 0.34 <sup>b</sup>                        | 0.22 <sup>b</sup>                         | 0.43 <sup>b</sup>                        |

|                                              |                                            |                                           |                                             |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg                | 0.009 <sup>b</sup><br>6.71 (1.68-26.75)    | 0.03 <sup>b</sup><br>5.01 (1.38-18.21)    | 0.01 <sup>b</sup><br>5.46 (1.50-19.84)      |
| Septik şok varlığı                           | 0.004 <sup>b</sup><br>12.14 (2.36-62.27)   | 0.003 <sup>b</sup><br>12.82 (2.27-72.28)  | 0.008 <sup>b</sup><br>9.42 (1.70-52.1)      |
| Metronidazol ampirik tedavi                  | 1.0 <sup>b</sup>                           | 1.0 <sup>b</sup>                          | 0.65 <sup>b</sup>                           |
| Kolistin ampirik tedavi                      | 0.58 <sup>b</sup>                          | 0.64 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                            |
| GPEA ampirik tedavi                          | 0.06 <sup>a</sup>                          | 0.006 <sup>a</sup><br>4.95 (1.48-16.47)   | 0.01 <sup>a</sup><br>3.83 (1.26-11.6)       |
| Meropenem ampirik tedavi                     | 0.40 <sup>b</sup>                          | 1.0 <sup>b</sup>                          | 0.72 <sup>a</sup>                           |
| PİP-TAZ ampirik tedavi                       | 0.37 <sup>b</sup>                          | 0.71 <sup>b</sup>                         | 0.47 <sup>b</sup>                           |
| Aminoglikozit hedefe yönelik tedavi          | 0.22 <sup>b</sup>                          | 0.10 <sup>b</sup>                         | 0.15 <sup>b</sup>                           |
| Kolistin hedefe yönelik tedavi               | 0.08 <sup>b</sup>                          | 0.004 <sup>b</sup><br>7.7 (1.95-30.38)    | 0.002 <sup>b</sup><br>8.4 (2.10-33.53)      |
| GPEA hedefe yönelik tedavi                   | 0.003 <sup>b</sup><br>11.67 (2.13-63.77)   | 0.02 <sup>b</sup><br>4.36 (1.24-15.31)    | 0.07 <sup>b</sup>                           |
| Sefalosporin hedefe yönelik tedavi           | 0.33 <sup>b</sup>                          | 0.09 <sup>b</sup>                         | 0.42 <sup>b</sup>                           |
| PİP-TAZ hedefe yönelik tedavi                | 1.0 <sup>b</sup>                           | 0.66 <sup>b</sup>                         | 0.66 <sup>b</sup>                           |
| Karbapenem hedefe yönelik tedavi             | 0.14 <sup>b</sup>                          | 0.11 <sup>b</sup>                         | 0.12 <sup>a</sup>                           |
| Beta-laktam uzamış infüzyon                  | 1.0 <sup>b</sup>                           | 0.6 <sup>b</sup>                          | 0.02 <sup>b</sup><br>7.33 (1.28-41.83)      |
| Antibiyotik değişikliği                      | 0.45 <sup>a</sup>                          | 0.48 <sup>b</sup>                         | 0.79 <sup>a</sup>                           |
| Mekanik prosedür                             | 0.81 <sup>a</sup>                          | 0.26 <sup>a</sup>                         | 0.10 <sup>a</sup>                           |
| CSF uygulanması                              | 1.0 <sup>b</sup>                           | 1.0 <sup>b</sup>                          | 0.76 <sup>a</sup>                           |
| Yoğun bakım ihtiyacı                         | <0.0001 <sup>b</sup><br>26.13 (3.10-219.6) | <0.0001 <sup>a</sup><br>55.27 (77.95-100) | <0.0001 <sup>a</sup><br>90.25 (10.51-775.1) |
| Entübasyon yapılması                         | 0.001 <sup>b</sup><br>10.5 (2.45-45.01)    | <0.0001 <sup>a</sup><br>28 (6.36-123.2)   | <0.0001 <sup>a</sup><br>59.5 (12.02-294.5)  |
| Antibiyotik ilişkili nefrotoksisite varlığı  | 0.22 <sup>b</sup>                          | 0.01 <sup>b</sup><br>14.77 (1.52-143.7)   | 0.02 <sup>b</sup><br>11.25 (1.16-108.3)     |
| Ampirik tedavi uygunluğu                     | 0.15 <sup>b</sup>                          | 0.41 <sup>b</sup>                         | 0.23 <sup>b</sup>                           |
| Uygun tedaviye rağmen devam eden bakteriyemi | 1.0 <sup>b</sup>                           | 0.07 <sup>b</sup>                         | 0.19 <sup>b</sup>                           |

|                                                |                                        |                   |                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Antibiyotik kesildikten sonra relaps gelişmesi | 1.0 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>  | 1.0 <sup>b</sup>  |
| Bakteriyel süperenfeksiyon                     | 0.48 <sup>b</sup>                      | 0.08 <sup>a</sup> | 0.08 <sup>a</sup> |
| Dirençli bakteri ile kolonizasyon              | 1.0 <sup>b</sup>                       | 0.53 <sup>b</sup> | 0.75 <sup>b</sup> |
| Komplikasyon gelişimi                          | 0.02 <sup>b</sup><br>0.10 (0.001-0.87) | 0.12 <sup>a</sup> | 0.41 <sup>a</sup> |
| • Viral enfeksiyon                             | 1.0 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>  | 1.0 <sup>b</sup>  |
| • Yumuşak doku/cilt enfeksiyonu                | 1.0 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>  | 1.0 <sup>b</sup>  |
| • Pnömoni                                      | 0.19 <sup>b</sup>                      | 0.43 <sup>b</sup> | 0.71 <sup>b</sup> |
| • Aspergillozis                                | 0.33 <sup>b</sup>                      | 0.36 <sup>b</sup> | 0.18 <sup>b</sup> |
| Yan etki                                       | 0.57 <sup>b</sup>                      | 0.59 <sup>b</sup> | 0.63 <sup>b</sup> |
| Yan etki nedeni ile ara                        | 1.0 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>  | 1.0 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Student t test kullanılmıştır. <sup>d</sup>Mann Whitney-u testi kullanılmıştır. \*Altta yatan hastalıklar lösemi (AML, ALL, KLL, LGL), lenfoma (NHL, HL) ve diğer (MM, MDS, KML, aplastik anemi) olacak şekilde birleştirilmiştir.

Bakteriyemik olanlarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteye etki eden faktörler hesaplanmıştır. Regresyon modellemesine tek değişkenli analiz sonucunda OR değerleri yüksek olan faktörler dahil edilmemiş olup p değeri %25’lik dilimde olan risk faktörü olabileceği düşünülenler dahil edilmiştir. Tablo 20’de 7 günlük; Tablo 21’de 14 günlük ve Tablo 22’de 30 günlük mortaliteye etki eden faktörler ile tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları, p değerleri, RR ve güven aralıkları verilmiştir.

**Tablo 20.** Bakteriyemik olan hastalarda 7 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                        | Tek değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA | Çok değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| GVHH                                 | 0.004 <sup>a</sup> 63 (2.26-1754)           | -                                           |
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>           | 0.04 <sup>a</sup> 7.81 (0.94-64.96)         | -                                           |
| İdrar sondası varlığı                | <0.0001 <sup>a</sup> 26 (18.58-77.58)       | -                                           |
| Bakteriyemi öncesi steroid verilmesi | 0.004 <sup>b</sup> 12.76 (1.53-105.9)       | -                                           |
| Bakteriyemi öncesi RT verilmesi      | 0.007 <sup>a</sup> 8.93 (1.92-41.41)        | -                                           |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı        | 0.05 <sup>a</sup> 7 (0.84-58.25)            | -                                           |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg        | 0.009 <sup>a</sup> 6.71 (1.68-26.75)        | -                                           |
| Septik şok varlığı                   | 0.004 <sup>a</sup> 12.14 (2.36-62.27)       | -                                           |
| Yoğun bakım ihtiyacı                 | <0.0001 <sup>a</sup> 26.13 (3.10-219.6)     | -                                           |
| Entübasyon yapılması                 | 0.001 <sup>a</sup> 10.5 (2.45-45.01)        | -                                           |
| Hastanede yatış süresi (gün)         | 0.002 <sup>c</sup>                          | 0.01 1.083 (1.017-1.153)                    |

<sup>a</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.

<sup>#</sup>Tedavi yanıtı tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilmiştir. Hosmer-Lemeshow test p değeri=0.98.

Buna göre GVHH varlığı 63 kat, hastalığın tedaviye dirençli olması 7.81 kat, bakteriyemi öncesi 48 saat veya daha uzun süredir idrar sondası olması 26 kat, bakteriyemi öncesi steroid verilmesi 12.76 kat, RT verilmesi 8.93 kat, eşlik eden enfeksiyon varlığı 7 kat, bakteriyemi öncesi sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 6.71 kat, septik şok varlığı 12.14 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 26.13 kat, entübasyon yapılması 10.5 kat ve hastanede yatış süresinin 1 gün artması 0.92 kat bakteriyemi sonrası 7 günlük mortaliteyi arttırmaktadır. Son 1 ay içinde majör cerrahi olması mortaliteyi 8.66 kat arttırıyor görünmekle birlikte bakteriyemik olanlarda majör cerrahi hikayesi ve 7 gün içinde ölüm gerçekleşen hasta sayısı 2'dir.

**Tablo 21.** Bakteriyemik olan hastalarda 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                   | Tek değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA | Çok değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA |
|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| GVHH                            | 0.004 <sup>a</sup> 63 (2.26-1754)           | -                                           |
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>      | 0.003 <sup>b</sup> 13.54 (1.66-110.4)       | -                                           |
| İdrar sondası varlığı           | <0.0001 <sup>a</sup> 33.6 (3.71-304.2)      | -                                           |
| Pozitif kan kültür sayısı       | 0.04 6.46 (1.070-39.01)                     | -                                           |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı   | 0.005 <sup>b</sup> 12 (1.47-97.79)          | -                                           |
| Bakteriyemi öncesi RT verilmesi | 0.04 <sup>b</sup> 4.68 (1.08-20.2)          | 0.07 4.73 (0.843-26.57)                     |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg   | 0.03 <sup>a</sup> 5.01 (1.38-18.21)         | 0.01 7.78 (1.57-38.59)                      |
| Septik şok varlığı              | 0.003 <sup>a</sup> 12.82 (2.27-72.28)       | -                                           |
| Kolistin hedef tedavi           | 0.004 <sup>a</sup> 7.7 (1.95-30.38)         | -                                           |
| Yoğun bakım ihtiyacı            | <0.0001 <sup>b</sup> 55.27 (77.95-100)      | -                                           |
| Entübasyon yapılması            | <0.0001 <sup>b</sup> 28 (6.36-123.2)        | -                                           |
| Hastanede yatış süresi (gün)    | 0.002 <sup>c</sup>                          | 0.008 1.023 (1.006-1.040)                   |

<sup>a</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.

<sup>#</sup>Tedavi yanıtı tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilmiştir. Hosmer-Lemeshow test p değeri=0.28

Buna göre GVHH varlığı 63 kat, hastalığın tedaviye dirençli olması 13.54 kat, bakteriyemi öncesi 48 saat veya daha uzun süredir idrar sondası olması 33 kat, pozitif kan kültür sayısının birden çok olması 6.46 kat, eşlik eden enfeksiyon olması 12 kat, bakteriyemi öncesi sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 7.78 kat, septik şok varlığı 12.82 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 55.27 kat, entübasyon yapılması 28 kat, hedefe yönelik tedavinin kolistin içermesi 7.7 kat ve hastanede yatış süresinin 1 gün artması 0.98 kat bakteriyemi sonrası 14 günlük mortaliteyi arttırmaktadır.

**Tablo 22.** Bakteriyemik olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                   | Tek değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA | Çok değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA |
|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| GVHH                            | 0.01 <sup>a</sup> 30 (2.03-441.8)           | -                                           |
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>      | 0.001 <sup>b</sup> 18.17 (2.24-147.5)       | -                                           |
| İdrar sondası varlığı           | 0.001 <sup>a</sup> 24.23 (2.72-212.2)       | -                                           |
| Bakteriyemi öncesi KT verilmesi | 0.07 <sup>a</sup>                           | 0.02 0.052 (0.004-0.635)                    |
| Eşlik eden enfeksiyon varlığı   | 0.001 <sup>a</sup> 15.96 (1.96-129.4)       | -                                           |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg   | 0.01 <sup>a</sup> 5.46 (1.50-19.84)         | 0.02 6.074 (1.25-29.34)                     |
| Septik şok varlığı              | 0.008 <sup>a</sup> 9.42 (1.70-52.1)         | -                                           |
| Karbapeneme dirençli GNB        | 0.03 <sup>b</sup> 3.36 (1.11-10.16)         | 0.02 3.42 (1.09-9.12)                       |
| Kolistin hedef tedavi           | 0.002 <sup>a</sup> 8.4 (2.10-33.53)         | -                                           |
| Ampirik tedavi uygunluğu        | 0.23 <sup>a</sup>                           | 0.03 0.06 (0.004-0.802)                     |
| Yoğun bakım ihtiyacı            | <0.0001 <sup>b</sup> 90.25 (10.51-775.1)    | -                                           |
| Entübasyon yapılması            | <0.0001 <sup>b</sup> 59.5 (12.02-294.5)     | -                                           |
| Hastanede yatış süresi (gün)    | 0.002 <sup>c</sup>                          | 0.01 1.025 (1.005-1.046)                    |

<sup>a</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.

<sup>#</sup>Tedavi yanıtı tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilmiştir. Hosmer-Lemeshow test p değeri=0.87

Buna göre GVHH varlığı 30 kat, hastalığın tedaviye dirençli olması 18.17 kat, bakteriyemi öncesi 48 saat veya daha uzun süredir idrar sondası olması 24.23 kat, eşlik eden enfeksiyon olması 15.96 kat, bakteriyemi öncesi sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 6.074 kat, septik şok varlığı 9.42 kat, karbapeneme dirençli GNB üremesi 3.42 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 90.25 kat, entübasyon yapılması 59.5 kat, hedefe yönelik tedavide kolistin tedavisi verilmesi 8.4 kat ve hastanede yatış süresinin 1 gün artması 0.98 kat bakteriyemi sonrası 30 günlük mortaliteyi arttırmaktadır. Kemoterapi verilmesi 20 kat ve uygun ampirik tedavi ise 16.6 kat mortaliteyi azaltmaktadır.

Bakteriyemik olmayan hastalara ait 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi arttıran faktörlerin tek değişkenli analizlerle elde edilen p değerleri, RR ve güven aralıkları Tablo 23'de verilmiştir. Hastaların 7 günlük ve 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler exitus olan hasta sayısı azlığı nedeni ile regresyon modeliyle değerlendirilmemiştir.

**Tablo 23 .** Bakteriyemik olmayan hastalarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                                         | 7 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA) | 14 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA) | 30 günlük genel mortalite<br>RR (%95 GA)   |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cinsiyet                                              | 0.15 <sup>b</sup>                       | 0.15 <sup>b</sup>                        | 0.16 <sup>a</sup>                          |
| Yaş (yıl)                                             | 0.05 <sup>c</sup>                       | 0.31 <sup>c</sup>                        | 0.09 <sup>c</sup>                          |
| Altta yatan hastalık*                                 | 0.69 <sup>b</sup>                       | 0.14 <sup>b</sup>                        | 0.01 <sup>b</sup>                          |
| KHN                                                   | 0.15 <sup>b</sup>                       | 0.47 <sup>b</sup>                        | 0.03 <sup>a</sup><br>0.21 (0.04-1.022)     |
| 30 gün içinde KHN varsa                               | 0.29 <sup>b</sup>                       | 0.05 <sup>b</sup><br>0.10 (0.005-1.88)   | 0.002 <sup>b</sup><br>0.05 (0.003-0.96)    |
| KHN sayısı                                            | -                                       | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                           |
| KHN tipi                                              | -                                       | 0.08 <sup>b</sup>                        | 0.20 <sup>b</sup>                          |
| Kök hücre uyumu                                       | -                                       | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                           |
| Hazırlayıcı rejim<br>• Myeloablatif/ Non-myeloablatif | -                                       | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                           |
| KHN sonrası relaps                                    | -                                       | 0.33 <sup>b</sup>                        | 0.11 <sup>b</sup>                          |
| GVHH                                                  | -                                       | 0.13 <sup>b</sup>                        | 0.19 <sup>b</sup>                          |
| Akut/Kronik GVHH                                      | -                                       | 1.0 <sup>b</sup>                         | 1.0 <sup>b</sup>                           |
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>                            | 0.24 <sup>b</sup>                       | 0.03 <sup>b</sup><br>13.44 (0.73-246.7)  | <0.0001 <sup>a</sup><br>27.38 (1.57-478.5) |
| Komorbidite                                           | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.20 <sup>a</sup>                          |
| Hastanede yatış süresi (gün)                          | 0.53 <sup>d</sup>                       | 0.35 <sup>d</sup>                        | 0.15 <sup>d</sup>                          |
| Kinolon kullanımı                                     | 0.14 <sup>b</sup>                       | 0.05 <sup>b</sup>                        | 0.14 <sup>a</sup>                          |
| 30 gün içinde antibiyotik kullanımı                   | 0.08 <sup>b</sup>                       | 0.24 <sup>b</sup>                        | 0.03 <sup>b</sup><br>3.58 (1.15-11.13)     |
| FEN öncesi nötropenik gün sayısı                      | 0.13 <sup>d</sup>                       | 0.02 <sup>d</sup>                        | 0.01 <sup>d</sup>                          |
| FEN sonrası nötropenik gün sayısı                     | 0.97 <sup>d</sup>                       | 0.16 <sup>d</sup>                        | 0.002 <sup>d</sup>                         |
| 48 saatten uzun süredir idrar sondası varlığı         | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.31 <sup>b</sup>                        | 0.49 <sup>b</sup>                          |
| 48 saatten uzun süredir venöz kateter varlığı         | 0.15 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>                         | 0.20 <sup>b</sup>                          |

|                                       |                                         |                                         |                                          |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Periferik/Santral kateter varlığı     | 0.50 <sup>b</sup>                       | 0.84 <sup>b</sup>                       | 0.70 <sup>a</sup>                        |
| FEN öncesi KT verilmesi               | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.006 <sup>b</sup><br>0.09 (0.02-0.44)  | 0.01 <sup>b</sup><br>0.17 (0.47-0.59)    |
| FEN öncesi RT verilmesi               | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| FEN öncesi steroid verilmesi          | 0.12 <sup>b</sup>                       | 0.45 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Transfüzyon                           | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.60 <sup>b</sup>                        |
| Son 3 ay monoklonal antikor kullanımı | 0.31 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.24 <sup>a</sup>                        |
| Son 3 ay içinde hastane yatışı        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.46 <sup>b</sup>                       | 0.40 <sup>a</sup>                        |
| Son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı    | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Son 7 gün içinde entübasyon           | -                                       | -                                       | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Son 1 ay içinde majör cerrahi         | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.50 <sup>b</sup>                        |
| Önceki bakteriyemi                    | 0.27 <sup>b</sup>                       | 0.47 <sup>b</sup>                       | 0.28 <sup>b</sup>                        |
| Eşlik eden başka enfeksiyon varlığı   | 0.62 <sup>b</sup>                       | 0.72 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>a</sup>                         |
| Son 3 gün içinde mukozit              | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.68 <sup>b</sup>                       | 0.76 <sup>b</sup>                        |
| Son 3 gün içinde TPN kullanımı        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.13 <sup>b</sup>                       | 0.33 <sup>b</sup>                        |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg         | 0.25 <sup>b</sup>                       | 0.01 <sup>b</sup><br>11.8 (2.27-61.42)  | 0.008 <sup>b</sup><br>9.04 (2.09-39.13)  |
| Septik şok varlığı                    | 0.17 <sup>b</sup>                       | <0.0001 <sup>b</sup><br>61 (8.52-436.5) | <0.0001 <sup>b</sup><br>65 (6.81-617.6)  |
| Metronidazol başlangıç tedavi         | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Kolistin başlangıç tedavi             | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| GPEA başlangıç tedavi                 | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.71 <sup>b</sup>                       | 0.56 <sup>b</sup>                        |
| Meropenem başlangıç tedavi            | 0.31 <sup>b</sup>                       | 0.21 <sup>b</sup>                       | 0.21 <sup>b</sup>                        |
| PİP-TAZ başlangıç tedavi              | 0.22 <sup>b</sup>                       | 0.38 <sup>b</sup>                       | 0.31 <sup>b</sup>                        |
| Sefalosporin başlangıç tedavi         | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.42 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Kolistin sonuç tedavi                 | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.10 <sup>b</sup>                       | 0.001 <sup>b</sup><br>11.67 (2.92-46.68) |
| GPEA sonuç tedavi                     | 1.0 <sup>b</sup>                        | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.15 <sup>a</sup>                        |
| Sefalosporin sonuç tedavi             | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.04 <sup>b</sup><br>9.52 (1.47-61.64)  | 0.14 <sup>b</sup>                        |
| PİP-TAZ sonuç tedavi                  | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.60 <sup>b</sup>                       | 1.0 <sup>b</sup>                         |
| Karbapenem sonuç tedavi               | 1.0 <sup>b</sup>                        | 0.61 <sup>b</sup>                       | 0.71 <sup>b</sup>                        |
| Beta-laktam uzamış infüzyon           | 0.02 <sup>b</sup><br>17.29 (2.11-141.5) | <0.0001 <sup>b</sup><br>50 (8.74-285.9) | <0.0001 <sup>b</sup><br>58 (10.11-332.7) |

|                                   |                      |                      |                      |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Antibiyotik değişikliği           | 0.24 <sup>b</sup>    | 0.02 <sup>b</sup>    | 0.005 <sup>a</sup>   |
|                                   |                      | 5.99 (1.34-26.66)    | 5.22 (1.65-16.48)    |
| Mekanik prosedür                  | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.71 <sup>b</sup>    | 1.0 <sup>b</sup>     |
| CSF uygulanması                   | 0.28 <sup>b</sup>    | 0.21 <sup>b</sup>    | 0.002 <sup>b</sup>   |
|                                   |                      |                      | 0.15 (0.05-0.51)     |
| Yoğun bakım ihtiyacı              | <0.0001 <sup>b</sup> | <0.0001 <sup>b</sup> | <0.0001 <sup>b</sup> |
|                                   | 52.24 (2.64-1032)    | 136.6 (7.41-2518)    | 72.67 (14.04-376.1)  |
| Entübasyon yapılması              | <0.0001 <sup>b</sup> | <0.0001 <sup>a</sup> | <0.0001 <sup>a</sup> |
|                                   | 70.77 (3.54-1415)    | 79.8 (6.36-123.2)    | 39.64 (9.89-158.9)   |
| Bakteriyel süperenfeksiyon        | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.07 <sup>b</sup>    | 0.10 <sup>b</sup>    |
| Dirençli bakteri ile kolonizasyon | 0.34 <sup>b</sup>    | 0.18 <sup>b</sup>    | 0.14 <sup>b</sup>    |
| Komplikasyon gelişimi             | 0.63 <sup>b</sup>    | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>a</sup>     |
| • Viral enfeksiyon                | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     |
| • Yumuşak doku/cilt enfeksiyonu   | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.60 <sup>b</sup>    |
| • Pnömoni                         | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.44 <sup>b</sup>    | 0.24 <sup>b</sup>    |
| • Aspergillozis                   | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.60 <sup>b</sup>    | 1.0 <sup>b</sup>     |
| Yan etki                          | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     | 0.60 <sup>b</sup>    |
| Yan etki nedeni ile ara           | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     | 1.0 <sup>b</sup>     |

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Student t test kullanılmıştır. <sup>d</sup>Mann Whitney-u testi kullanılmıştır. <sup>#</sup>Tedavi yanıtı tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilmiştir. \*Alta yatan hastalıklar lösemi ve öncülleri(AML, ALL, KML, KLL, LGL, MDS, aplastik anemi), lenfoma (NHL, HL) ve MM olacak şekilde birleştirilmiştir.

Exitus olan hasta sayısı (14 kişi, %10.6) 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmek için yeterli olup regresyon modellemesi oluşturulmuştur. Regresyon modellemesine tek değişkenli analiz sonucunda RR değerleri yüksek olan faktörler dahil edilmemiş olup p değeri %25’lik dilimde olan risk faktörü olabileceği düşünülenler dahil edilmiştir. Tablo 24’de Bakteriyemik olmayan hastalarda 30 günlük mortaliteye etki eden faktörler ile tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları, p değerleri, RR ve güven aralıkları verilmiştir.

**Tablo 24.** Bakteriyemik olmayan hastalarda 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler

| Karakteristik                           | Tek değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA | Çok değişkenli analiz<br>p değeri/RR/%95 GA |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Tedavi yanıtı <sup>#</sup>              | <0.0001 <sup>a</sup> 27.38 (1.57-478.5)     | -                                           |
| FEN öncesi KT verilmesi                 | 0.01 <sup>a</sup> 0.17 (0.47-0.59)          | 0.02 0.15 (0.44-0.56)                       |
| Sistolik kan basıncı <90 mmHg           | 0.008 <sup>b</sup> 9.04 (2.09-39.13)        |                                             |
| Septik şok varlığı                      | <0.0001 <sup>b</sup> 65 (6.81-617.6)        | -                                           |
| FEN sonrası nötropeni (gün)             | 0.002 <sup>c</sup>                          | 0.003 1.042 (1.026-1.069)                   |
| Kolistin sonuç tedavi                   | 0.001 <sup>b</sup> 11.67 (2.92-46.68)       | -                                           |
| Yoğun bakım ihtiyacı                    | <0.0001 <sup>b</sup> 72.67 (14.04-376.1)    | -                                           |
| Entübasyon yapılması                    | <0.0001 <sup>a</sup> 39.64 (9.89-158.9)     | -                                           |
| CSF uygulanması                         | 0.002 <sup>b</sup> 0.15 (0.05-0.51)         | 0.006 0.16 (0.046-0.593)                    |
| Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı | 0.03 <sup>b</sup> 3.58 (1.15-11.13)         | -                                           |

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. <sup>b</sup>Fisher testi kullanılmıştır. <sup>c</sup>Mann-Whitney u testi kullanılmıştır.

<sup>#</sup>Tedavi yanıtı tam yanıt ve dirençli olarak birleştirilmiştir. Hosmer-Lemeshow test p değeri=0.99

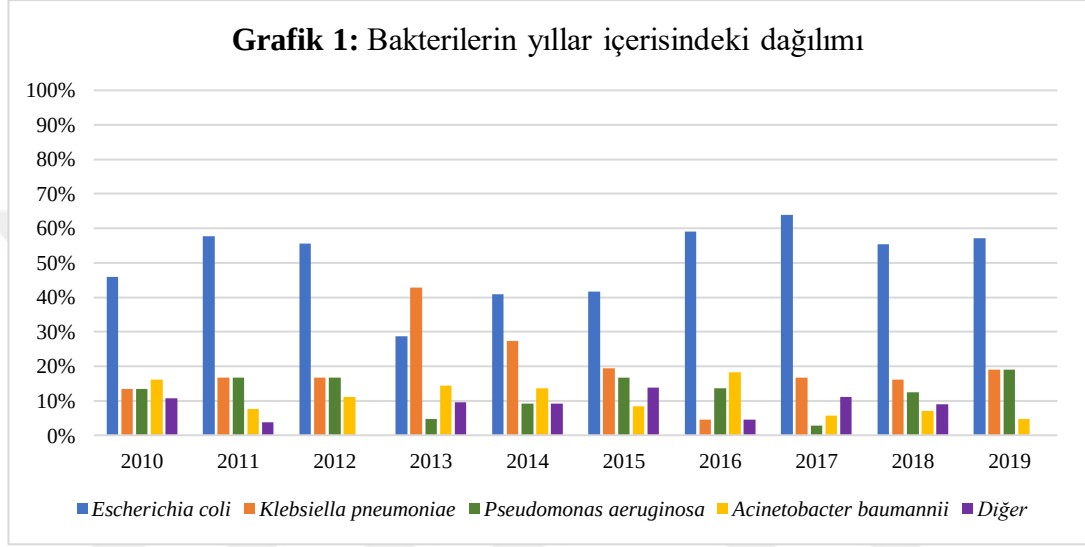
Buna göre hastalığın tedaviye dirençli olması 27.38 kat, sistolik kan basıncı <90 mmHg olması 9.04 kat, septik şok varlığı 65 kat, kolistinin nihai tedavide tercih edilmesi 11.67 kat, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi 72.67 kat, entübasyon uygulanması 39.64 kat, FEN sonrası nötropenin devam etmesi 1.04 kat ve son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı 3.6 kat mortaliteyi arttırmaktadır. Hastalara FEN öncesi KT verilmesi 6.7 kat, CSF uygulanması 6.3 kat mortaliteyi azaltmaktadır.

#### 4.7. Gram Negatif Bakteriyemilerin Yıllar İçerisinde Değişen Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Antibiyotik Direnç Mekanizmalarının İncelenmesi

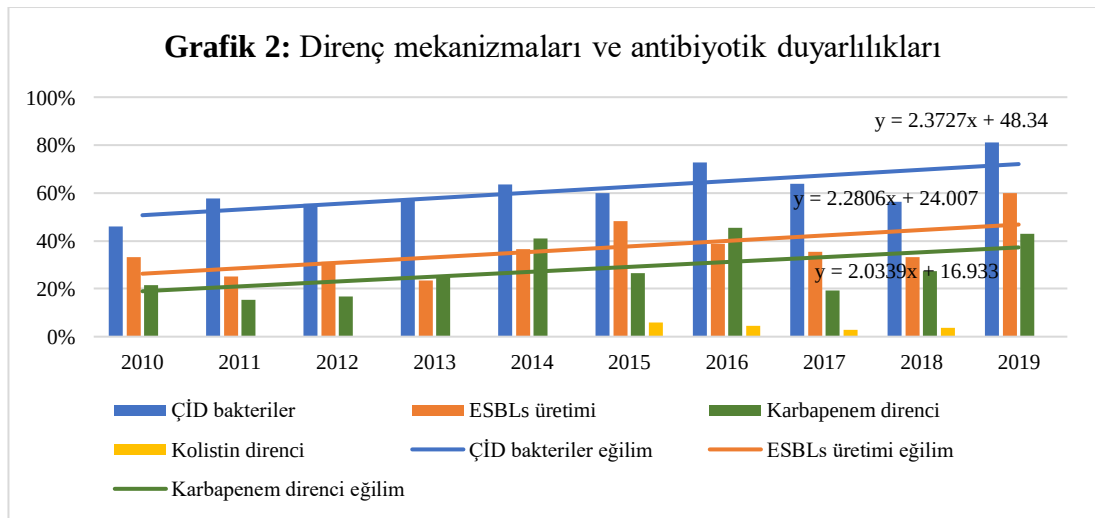
Retrospektif 211 hastanın kan kültüründe 225; prospektif 66 hastanın kan kültüründe 70 GN bakteri üredi. Retrospektif 12 hastanın kan kültüründe 2 farklı, 1 hastanın kan kültüründe 3 farklı bakteri üremesi olurken prospektif ise 4 hastanın kan kültüründe 2 farklı bakteri üremesi oldu. Bu toplam 295 bakterinin 153'ü (%51.2) *E.coli*, 53'ü (%18.2) *K.pneumoniae*, 36'sı (%12.2) *P.aeruginosa*, 30'u (%10.2) *A.baumannii* ve 24'ü (%8.1) diğer bakteriler (*P.mirabilis*, *C.freundii*, *K.ozanae*, *Moraxella osloensis*, *K.oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacea*,

*Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter aerogenes*, *Pantoea agglomerans*, *Morganella morganii*, *Salmonella* grup D) olarak görüldü.

2010-2019 ilk 5 ayının dahil olduğu yıllar içerisinde bakterilerin dağılımı Grafik 1’de gösterilmiştir. Genellikle bakterilerin yıllar içerisindeki dağılımı benzerlik gösterebilir, 2013-2015 yılları arasında *E.coli* üremelerinde azalma görülmüş olup *K.pneumoniae* üremelerinde ise artış olmuştur.

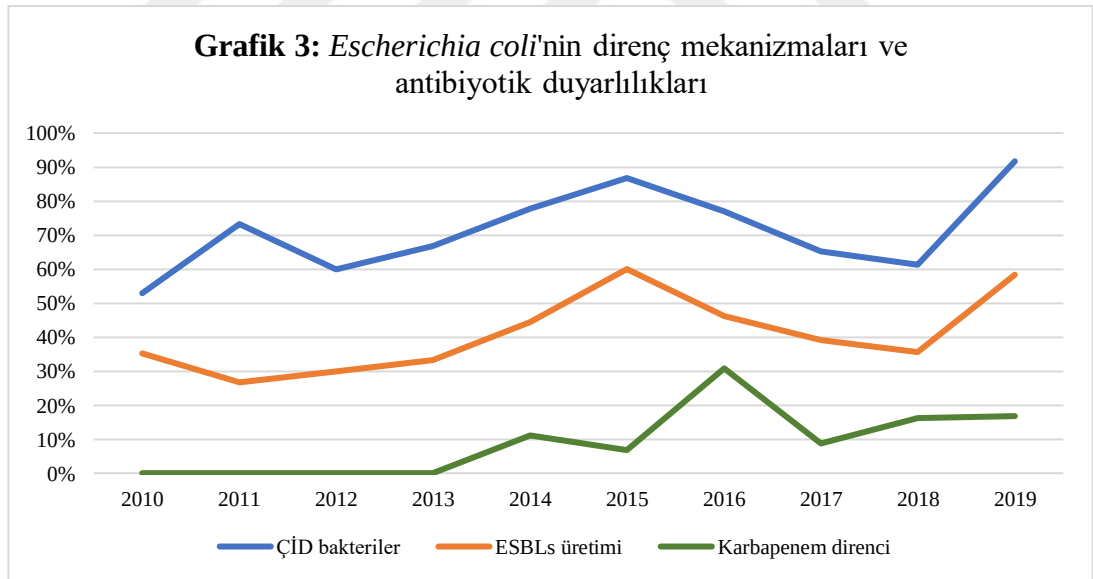


Bakterilerin yıllar içerisinde değişen antibiyotik direnç mekanizmaları ve dirençli oldukları antibiyotikler araştırılmıştır. Karbapenem direnci, ESBLs üretimi, kolistin direnci ve ÇİD üremeler Grafik 2’de gösterilmiştir.



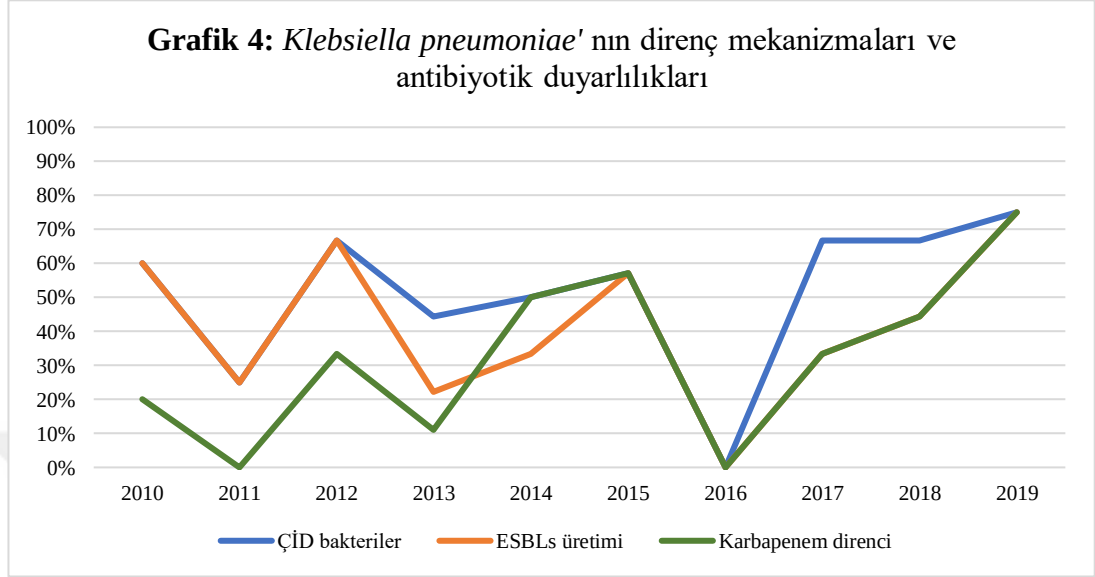
Çok ilaca dirençli bakteriler ( $p=0.03$ ) ile karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'larda ( $p=0.02$ ) yıllar içerisinde artış eğilimi görülmüştür. Gram negatif bakterilerdeki karbapeneme direnç ( $p=0.10$ ), ESBLs üretimi ( $p=0.13$ ), ESBLs üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* ( $p=0.32$ ) açısından yıllar içerisinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kolistin direnci hastanemizde rutin olarak çalışılmamaktadır ve toplam 295 antibiyogram sonucunun 147'sinde (%50.4) kolistin duyarlılığı mevcuttur. Bu sonuçların 141'inde (%95,9) direnç yok iken 6'sında (%4,1) direnç saptanmıştır. Kolistin direnci ile 2010-2015 yılları arasında karşılaşılma olup 2015 yılından sonra 3 *K.pneumoniae*, 1 *E.coli*, 1 *E.cloacea* ve 1 *K.ozanae* suşunda görülmüştür.

Kan kültüründe üreyen GN bakteriler (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*) incelenerek antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları değerlendirilmiştir. İlk olarak *E.coli* değerlendirilmiş olup yıllar içerisindeki ÇİD suşlar ( $p=0.25$ ), ESBLs üretimindeki ( $p=0.13$ ) değişikliklerde anlamlı eğilim bulunmamıştır. Karbapenem dirençli *E.coli* ( $p=0.02$ ) suşlarında ise anlamlı artış eğilimi mevcuttur (Grafik 3).

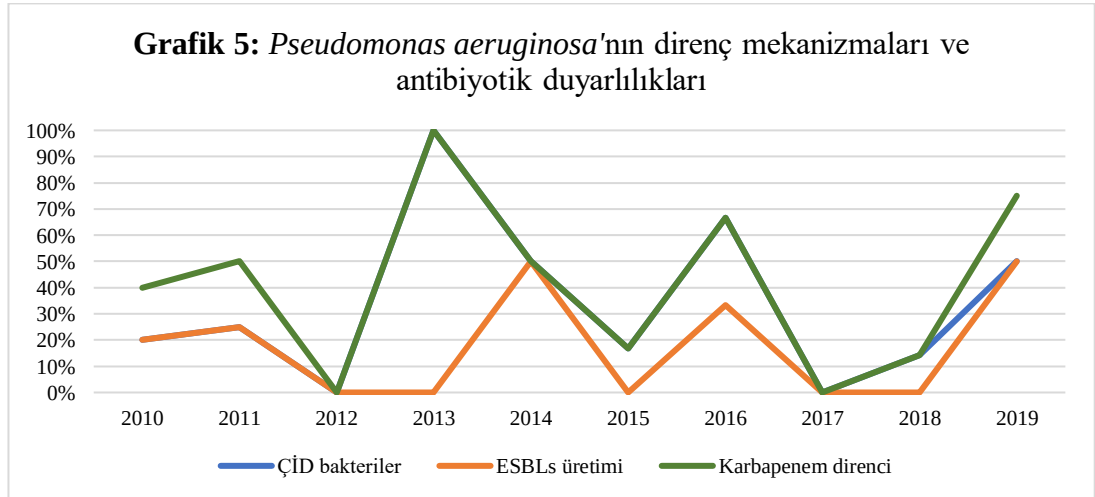


Karbapenem direncinin ( $p=0.03$ ) *K.pneumoniae* suşlarında doğrusal olarak arttığı görülmüştür. Ancak ESBLs üretimi ( $p=0.67$ ), ÇİD suşların ( $p=0.27$ ) varlığı *K.pneumoniae* için incelenmiş olup anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 4). Kolistin direnci 2015 yılında 2; 2018 yılında 1 *K.pneumoniae* suşunda bulunmuştur.

Direnç özellikleri incelendiğinde yıllar içinde *K.pneumoniae*'da dalgalı bir seyir görülmüştür.



Karbapenem direnci ( $p=0.97$ ), ESBLs üretimi ( $p=0.89$ ) ve ÇİD suşların ( $p=0.6$ ) varlığı *P.aeruginosa* için incelenmiş olup anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kolistin dirençli *P.aeruginosa* üremesi ile yıllar içinde karşılaşılmamıştır. Direnç özellikleri incelendiğinde yıllar içinde dalgalı bir seyir gösterdiği görülmüştür.



Son olarak *A.baumannii* değerlendirildiğinde; tüm suşların karbapeneme dirençli ve ÇİD üremeler olduğu görülmüştür. Kolistin ise toplam 30 üremenin 27'sinde (%90) taranmış olup dirençli üreme saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2010-2019 yılları arasında takip edilen hematolojik hastalığı ve/veya malignitesi olan nötropenik ateşli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif ve prospektif olarak iki bölümden oluşmaktadır. Prospektif bölümde; 01.01.2018 ve 31.05.2019 yılları arasındaki nötropenik ateşli hematoloji hastaları izlenmiş olup kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olanlar bakteriyemik grup (66 hasta); sadece ateş atağı ve bakteriyemi dışı enfeksiyon hikayesi olanlar bakteriyemik olmayan grup (132 hasta) olarak belirlenmiş ve izlenmiştir. Retrospektif bölümde ise 01.01.2010 ile 31.05.2019 arasında hematolojik hastalığı ve/veya malignitesi ile birlikte nötropenik ateş ve bakteriyemisi olan 277 hastada üreyen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve yıllar içinde değişen eğilim incelenmiştir.

Nötropenik ateş ile izlenen hastalar her yaş grubundan olabilmektedir. Çalışmamızda ortalama yaş  $53.83 \pm 15.21$  olmakla birlikte hastalar 18-88 yaş aralığında dağılmaktadır. Hematolojik ve solid organ tümörü olan febril nötropenik hastaların dahil edildiği bir çalışmada ortalama yaş  $49.5 \pm 18.02$  bulunmuş ve 18-85 yaş arasında hastaların dağıldığı görülmüştür (36). Gram negatif bakteriyemi gelişen febril nötropeni hastalarımızda ortalama yaş 53.10 (SS:  $\pm 15.55$ ) (yaş aralığı: 18-83) olarak saptanmıştır. Hematolojik malign hastalığı ve gram negatif bakteriyemisi olan bir çalışmada ise ortalama yaş 40 olup yaş aralığı 16-75 arasında değişmiştir (37). Türkiye'den yapılan bir çalışmada gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda ortalama yaş  $51.73 \pm 14.4$  (yaş aralığı: 17-82) saptanmıştır (38). Yaşın hem bakteriyemi gelişimine hem de bakteriyemik olan ve olmayanlarda bakılan mortaliteye etkisi çalışmamızda saptanmamıştır.

Hastaların 69'u (%34.8) kadın iken 129'u (%65.2) erkek olarak dağılmıştır. Ülkemizde başka merkezden yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaların 94'ü (%57.3) erkek; 70'i (%42.7) kadın olarak dağılmıştır (39). Bakteriyemik olan hastalarımızın 18'i (%27.3) kadın, 48'i (%72.7) erkektir. Solid organ ve hematolojik malignitesi ve bakteriyemisi olan hastaların dahil edildiği bir başka çalışmada hastaların %55.6'sı erkektir (40). Merkezimizde erkek cinsiyette diğer çalışmalara kıyasla daha fazla febril nötropeni ve bakteriyemi ile karşılaşılmaktadır (36, 37, 39,

40). Mortalite gelişiminde bakteriyemik olan ve olmayanlar arasında fark saptanmazken; erkek cinsiyetin bakteriyemi gelişme ihtimalini 2.77 kat arttırdığı görülmüştür ( $p=0.02$ ). Bakteriyemi gelişme ihtimali üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde cinsiyet bir faktör olarak bazı çalışmalarda görülmemiş olup (41) bazılarında görülmüştür (42). Bu durum çalışmamızdaki erkek hastaların fazla sayıda olmasından kaynaklanmış olabilir.

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde; 63 (%31.8) hastada AML, 16 (%8.1) hastada ALL, 54 (%27.3) hastada NHL, 9 (%4.5) hastada HL, 38 (%19.2) hastada MM ve 18 (%9) hastada diğer hematolojik hastalıklar saptandı. Bu rakamlar diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (43). Yapılan çalışmalara göre AML sonrasında ise NHL hastalarına oranla daha sık febril nötropeni geliştiği görüldü (37, 44, 45). Çalışmamızda da febril nötropeni sıklığı AML hastalarında daha fazla olmakla birlikte bakteriyemi gelişme ihtimali açısından bakteriyemik olan ve olmayan gruplar arasında altta yatan hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.07$ ). Bakteriyemik olan ve olmayanları lösemi ve öncülleri, lenfomalar ve plazma hücre diskrazileri şeklinde 3 grup olarak karşılaştırıldığında ise bakteriyemik olanlarda daha yüksek oranda lösemi ve öncülleri görüldüğü saptandı ( $p=0.03$ ). Akut lösemilerde daha sıklıkta gram negatif bakteri geliştiğini gösteren çalışmalar bu verimizi desteklemektedir (37, 38, 46). Ancak 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük bakteriyemik olanlardaki mortaliteye altta yatan hastalıkların etkisi bulunmamıştır. Bakteriyemik olmayan hastaların 30 günlük mortalitesinde lösemi ve öncülleri olan grupta artmış ölüm görülmüştür ( $p=0.01$ ).

Altta yatan hematolojik hastalığın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; bakteriyemik olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamış olup bakteriyemi gelişmesi ihtimalini arttırmadığı görülmüştür ( $p=0.06$ ). Ancak dirençli hastalık varlığı, bakteriyemik olanlarda 7 günlük mortaliteyi 7.81 kat; 14 günlük mortaliteyi 13.54 kat ve 30 günlük mortaliteyi 18.17 kat arttırmıştır. Bakteriyemik olmayan hastalarda ise dirençli hastalık olmasının 7 günlük mortalite üzerinde etkisi yok iken ( $p=0.24$ ); 14 günlük mortaliteyi 13.44 ve 30 günlük mortaliteyi ise 27.38 kat arttırmıştır. Bu durum bakteriyemik olmayan hastalarda 7 gün içinde mortalite gerçekleşen hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir (4 hasta). Çalışmalar incelendiğinde dirençli

hematolojik hastalığı olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir (47-49).

Bakteriyemik olan ve olmayan grupların nakil özellikleri değerlendirildiğinde; KHN bakteriyemik olmayan hastalarda daha yüksek oranda yapıldığı ( $p=0.02$ ), bakteriyemik olanlarda daha çok oranda allojenik nakil tercih edildiği ( $p=0.003$ ); bakteriyemi öncesi nakil ( $p=0.76$ ) ve GVHH gelişmesinde ( $p=0.13$ ) gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Kök hücre naklinin bakteriyemik olmayan hastalarda daha sık yapılması bu hastaların sağkalım süresinin bakteriyemik olanlara göre daha uzun olmasından kaynakladığı düşünülmektedir. Çünkü bakteriyemi/FEN öncesi nakil sayıları arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.76$ ). Bakteriyemik olanlarda daha sık allojenik nakil yapılmasında ise bu grupta lösemi ve öncülleri diye sınıfladığımız grubun daha yüksek oranda görülmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda olduğu diğer çalışmalarda da allojenik naklin gram negatif bakteriyemi gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (50, 51).

Bakteriyemik olan grupta nakil yapılan 28 hastanın 5'inde (%17.85) ve bakteriyemik olmayan grupta ise 79 hastanın 5'inde (%6.3) GVHH gelişmiştir. Graft-versus-host hastalığının varlığı bakteriyemik olanlarda 7 günlük mortaliteyi 63 kat; 14 gün günlük mortaliteyi 63 kat ve 30 günlük mortaliteyi 30 kat arttırmasına rağmen bakteriyemiye etkisiz görünmektedir. Diğer çalışmalarda GVHH sınıflamasında evreleme sistemi kullanılıp analizler yapıldığı için bakteriyemi açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur (51). Maalesef ki çalışmamızda GVHH için böyle bir ayırım yapılamamıştır.

Hastaların 119'inde (%60.1) eşlik eden komorbid hastalık saptanırken; 79'ünde (%46) hastalık saptanmadı. Eşlik eden hastalıkların bakteriyemi ve mortaliteye etkisi araştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Ancak komorbiditenin mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (36, 52).

Çalışmamızda bakteriyemik olmayan hastaların hastanede yatış süresi ortalama 13 (IQR: 5.75-18) gün, bakteriyemik olanların 19 (IQR: 14.50-44) gün ( $p<0.0001$ ); bakteriyemik olmayan hastaların febril nötropeni öncesi nötropenik gün sayısı ortalama 2 (IQR: 2-5), bakteriyemik olanların ortalama 5 (IQR: 2-10.25) gün ( $p<0.0001$ ) olarak saptandı. Bakteriyemik hastalarımızda bu iki değişkende anlamlı derecede uzamış bulundu. Yapılan çalışmalarda gram negatif bakteriyemi varlığı ve nötropenik gün

sayısının uzun olması hastanede yatış süresini uzatan nedenler arasındadır (53). Bakteriyemik olanlar grubunda nötropenik gün sayısının uzun olması ilginç bir sonuç değildir ki bu grup hastalarda lösemi daha sıktır. Bu daha yoğun myelosupressif tedavi, uzamış nötropeni ve artmış gram negatif bakteriyemi riski anlamına gelmektedir (37). Çalışmamızda nötropeni ve yatış süresi uzadıkça , bakteriyemi artmış ve bakteriyemik olan hastalarda ise 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortalitenin arttığı görülmüştür. Bakteriyemik olmayan hastalarda ise yatış süresi ile 7 günlük mortalite arasında ilişkili bulunmasa da 14 günlük ve 30 günlük mortalitenin arttığı görülmüştür. Bu durum beklenen bir sonuç olarak gözükmekle birlikte birçok çalışmada da gösterilmiştir (54-57).

İdrar sondasının bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5), bakteriyemik olanların 8'inde (%12.1) olduğu görülmüş olup bakteriyemi gelişmesi üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak bakteriyemik hastalarda 7 günlük mortaliteyi 26 kat, 14 günlük mortaliteyi 33.6 kat ve 30 günlük mortaliteyi 24.23 kat arttırmıştır. Bakteriyemik olmayan gruptaki hastalarımızın mortalitesi üzerinde bir etki saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında idrar sondasının enfeksiyon riskini ve mortaliteyi artırdığını gösteren çalışmalar vardır (30, 54, 57).

Venöz kateter bakteriyemik olmayan hastaların 108'inde (%81.8) bakteriyemik olanların 62'sinde (%93.9) ( $p=0.02$ ); SVK bakteriyemik olmayan hastaların 55'inde (%47.9), bakteriyemik olanların 21'inde (%33.3) mevcuttur. Venöz kateter varlığı hastane kökenli-toplum kökenli nötropenik ateş ayırımına yardımcı olmaktadır. Çünkü hastane dışından gelen hastalarda venöz kateter yoktur. Bu nedenle bakteriyemik olmayan grubunda %18.2 oranında toplum kökenli nötropenik ateş olgularının olduğu bu veri ile söylenebilmektedir. Santral venöz kateter varlığının enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir (1, 54, 58) . Ancak ne venöz kateter ne de santral venöz kateter varlığı bakteriyemi ve mortaliteyi çalışmamızda etkilememiştir.

Kemoterapi verilmesi bakteriyemik olanlarda 30 günlük mortaliteyi 20 kat; bakteriyemik olmayan hastalarda ise 14 günlük mortaliteyi 11 kat, 30 günlük mortaliteyi ise 6.7 kat azaltmıştır. Muhtemelen altta yatan malign hastalığın yükünün azalmasından kaynaklanan koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Literatürde kemoterapi verilen ve verilmeyenlerin karşılaştırıldığı çalışma elbette etik açıdan

uygun olmayacağı için bulunmamıştır. Ancak kemoterapini bakteriyemi ve mortalite riskini arttırdığı gösteren çalışmalar da vardır (58).

Radyoterapi hikayesi bakteriyemik olmayan hastaların 5'inde (%3.8), bakteriyemik olanların 9'unda (%13.6) ( $p=0.2$ ) mevcuttur. Radyoterapi verilmesinin bakteriyemi gelişme riskini 5.16 kat arttırdığı; bakteriyemisi olan hastalarda ise 7 günlük mortaliteyi 8.93 kat, 14 günlük mortaliteyi 4.73 kat arttırdığı görülmüştür. Radyoterapinin mukozal bariyer hasarını arttırdığı buna ikincil olarak bakteriyemi gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (1). Çalışmamız bu veriyi desteklemektedir. Bakteriyemik hastalarda mukozal hasar daha sık geliştiği için radyoterapinin erken dönemdeki mortalite üzerindeki etkisi bu durumla ilişkilendirilmiştir. Ancak radyoterapinin etkisinin görülmediği çalışmalar da mevcuttur (59).

Steroid tedavisi bakteriyemi/FEN öncesinde, bakteriyemik olmayan hastaların 46'sında (%34.8); bakteriyemik olanların 36'sında (%54.5) ( $p=0.008$ ) mevcuttur. Lenfoma, GVHH ve birçok hastalığın tedavisinde steroid kullanılmaktadır. Steroid tedavisi bakteriyemi gelişme riskini 3.47 kat; bakteriyemik hastalarda 7 günlük mortaliteyi 12.76 kat arttırmıştır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada steroid kullanımının bakteriyemi riskini 1.48 kat ve mortaliteyi 1.72 kat arttırdığı görülmüştür (56). Yapılan başka çalışmalar da steroidin hem bakteriyemi hem de mortalite gelişme riskini arttırdığı göstermiştir (52, 54, 57). Steroid tedavisinin immun sistem üzerindeki baskılayıcı etkisi hem bakteriyemi hem de mortalite gelişimi ile yakın ilişki içindedir.

Bakteriyemi/FEN öncesi 3 ay içinde monoklonal antikor tedavisi bakteriyemik olmayan hastaların 57'sine (%43.2), bakteriyemik olanların 20'sine (%30.3) verilmiştir. Çalışmamızda monoklonal antikor tedavisi; lenfoma, multiple myelom, KML ve KLL hastalarında kullanılmıştır. Bakteriyemi ve mortalite gelişimi üzerine etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle saptanmamıştır. Monoklonal antikor kullanımının da dahil edildiği bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaların 30 günlük mortalitesinde etkisi saptanmamıştır (52)

Transfüzyon hikayesi bakteriyemik olmayan hastaların 122'sinde (%92.4), bakteriyemik olanların 64'ünde (%97) mevcuttur. Transfüzyonun bakteriyemi ve mortaliteye etkisi saptanmamıştır. Çünkü her iki grupta da hastaların çok büyük kısmına kan ve kan ürünleri verilmiştir.

Bakteriyemi/FEN öncesi son 3 ay içinde hastane yatışı bakteriyemik olmayan hastaların 84'ünde (%63.6), bakteriyemik olanların 46'sında (%70) saptanmıştır. Çalışmamızda bakteriyemi gelişimi ve mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda son 3 ay içinde hastane yatışı olmasının mortalite ve bakteriyemi gelişimi üzerine etkisi yok (56, 59) iken bazılarında etkisi görülmüştür (55, 57).

Son 3 ay içinde yoğun bakım yatışı olması bakteriyemik olmayan hastalarda daha yüksek oranda görülmüş olup ( $p<0.0001$ ), çalışmamızda bakteriyemi gelişme riskini 20.69 kat arttırmıştır. Ancak bakteriyemi gelişenlerde ve bakteriyemik olmayan hastalarda mortaliteye etkisi görülmemiştir. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmaktadır (5 hasta exitus). Ancak karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) gelişmesindeki risk faktörlerini araştıran bir çalışmada son 1 ay içinde yoğun bakım yatışının varlığı karbapeneme dirençli bakteri gelişmesini duyarlı bakteri gelişmesine göre 11 kat arttırmıştır (60). Hastalarda yoğun bakım yatış öyküsünün olması dirençli bakterilerle enfeksiyon riskini arttırmaktadır (30).

Son 1 ay içerisinde büyük cerrahi hikayesi bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5), bakteriyemik olanların 5'inde (%7.6) mevcuttur. Bakteriyemiye gelişimine cerrahinin etkisi saptanmazken bakteriyemik olanlardaki 7 günlük mortalite artışında etkili görünmektedir ( $p=0.03$ , Odds oranı:8.66). Ancak hasta sayısının az olması (2 hasta) nedeni ile güvenilirliği düşüktür. Çalışmalardan bazıları cerrahi öyküsü olanlarda bakteriyemi ve mortalitenin artmadığını (55, 59) bazıları arttığını göstermiştir (58).

Önceki bakteriyemi öyküsü bakteriyemik olmayan hastaların 10'unda (%7.6), bakteriyemik olanların 12'sinde (%18.2) ( $p=0.02$ ) vardır. Önceki bakteriyemi öyküsünün varlığının yeniden bakteriyemi gelişme riskine ve bakteriyemik olmayan-bakteriyemik olanlar arasındaki mortaliteye etkisi bu çalışmada gösterilememiştir. Ancak yapılan bir çalışmada CRE kaynaklı bakteriyemi riskini arttıran faktörlerden birini daha önce herhangi bir alanda gelişen CRE ilişkili enfeksiyon (bakteriyemi dahil) olduğu bulunmuştur (60). Başka bir çalışmada ise son 3 ayda bakteriyeminin olması yeniden bakteriyemi gelişme riskinin arttığını göstermiştir (57).

Eşlik eden enfeksiyon varlığı bakteriyemik olmayan hastaların 63'ünde (%47.7), bakteriyemik olanların 44'ünde (%67) ( $p=0.01$ ) görülmüştür. Eşlik eden enfeksiyon varlığı (örn; fungemi, viral enfeksiyonlar, invazif fungal aspergillozis,

pnömoni...) bakteriyemi gelişme riskini 2.69 kat; bakteriyemik hastalarda ise 7 günlük mortaliteyi 7 kat, 14 günlük mortaliteyi 12 kat ve 30 günlük mortaliteyi 15.96 kat arttırmıştır. Ancak çalışmamızda eşlik eden enfeksiyonlar sınıflandırılmamış olup genel bir kavram olarak kalmıştır. Yapılan bir çalışma *C.difficile* ko-enfeksiyonun nötropenik kan dolaşımı olan hematolojik hastalarda mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (52). Genel olarak tek etkenin mortalite ve bakteriyemi ile ilişkisine çalışmalarda bakılmıştır. Başka bir çalışmada bakteriyemik febril nötropenik pediatri hastalarında pnömoni varsa mortalitenin arttığı gösterilmiştir (61).

Mukozit bakteriyemik olmayan hastaların 35'inde (%26.5), bakteriyemik olanların 12'sinde (%18.2) ( $p=0.19$ ) saptanmıştır. Çalışmamızda ne bakteriyemi ne de mortalite gelişimi üzerine etkisi tanımlanmasa da birçok çalışmada bu riskleri arttırdığı gösterilmiştir (7, 21, 55).

Son 3 gün içerisinde TPN bakteriyemik olmayan hastaların 11'inde (%8.3), bakteriyemik olanların 9'unda (%13.6) vardır. Çalışmamızda bakteriyemi ve mortalite üzerine etkisi saptanmamakla birlikte başka çalışmalar risk artışı tanımlamıştır (54).

Kan basıncındaki sistolik değerin  $<90$  mmHg'den düşük oluşu bakteriyemik olmayan hastaların 9'unda (%6.8), bakteriyemik olanların 13'ünde (%20) ( $p=0.007$ ) görülmüştür. Sistolik kan basıncının  $<90$  mmHg'den düşük oluşu bakteriyemi gelişmesini 3.35 kat; bakteriyemik hastalarda 7 günlük mortaliteyi 6.71 kat, 14 günlük mortaliteyi 5.01 kat, 30 günlük mortaliteyi 5.46 kat; Bakteriyemik olmayan hastalarda ise 14 günlük mortaliteyi 61 kat ve 30 günlük mortaliteyi 65 kat arttırmıştır. Bu verilerimiz literatür ile uyum göstermektedir (58, 61).

Septik şok varlığı bakteriyemik olmayan hastaların 6'sında (%4.5), bakteriyemik olan hastaların 8'inde (%12.1) ( $p=0.07$ ) saptandı. Bakteriyemi gelişme riskini çok değişkenli analizler sonucunda arttırmadığı gözlenmiş olup bakteriyemik hastalarda 7 günlük mortaliteyi 12.14 kat, 14 günlük mortaliteyi 12.82 kat ve 30 günlük 9.42 kat arttırmıştır. Bakteriyemik olmayan hastalarda ise 14 günlük mortaliteyi 61, 30 günlük mortaliteyi 65 kat arttırmıştır. Akut lösemilerde yapılan bir çalışmada septik şok mortaliteyi 3.67 kat arttırmıştır (55). Tek merkezde yapılan ve 12 yıllık veri derleyen başka bir çalışmada septik şokun mortalite üzerine etkisi gösterilmiştir (62).

Bakteriyemik olan 66 kişiden alınan kan kültürlerinde 70 bakteri üremesi oldu. Bakterilerin dağılımı incelendiğinde; 40 (%57.1) *E.coli*, 13 (%18.6) *Klebsiella pneumoniae*, 9 (%12.9) *P.aeruginosa*, 4 (%5.7) *Acinetobacter baumannii*, 4 (%5.6) diğer bakteriler diye adlandırdığımız (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella osloensis*) üremesi saptandı. Çok büyük bir kohort ile yapılan hematolojik ve solid organ tümörü olan hastaların dahil edildiği 2007’de yılındaki çalışmada bakteremiye sebep olan organizmaların %34’ü monomikrobiyal GNB ile oluşmuş olup bunların %41’i *E.coli*, %24’ü *Pseudomonas spp.* ve %11’i *K.pneumoniae* kaynaklıdır (21). Yayınlanan bir derlemede ise 2007 yılından sonra yapılan çalışmalar incelenmiştir. Gram negatif bakteri izolasyonu merkezler arasında %24.7 ile %75.8 arasında değişmiş olup *E.coli* ortalama %30.8, ikinci olarak *P.aeruginosa* ortalama %20, *K.pneumoniae* ve *Acinetobacter spp.* ise sırasıyla ortalama %19.5 ve %8.2 oranında izole edilmiştir (63). Çalışma verilerimiz literatür ile benzerlik göstermekle beraber *P.aeruginosa* izolasyon oranlarımızın düşük olduğu görülmüştür.

Bakteriyemilerin 61’inin (%93) sağlık bakımı ve hastane ilişkili, 5’inin (%7) toplumdan gelen hastalarda olduğu görüldü. Türkiye’den yapılan %86.7’si hematolojik maligniteli hastalardan oluşan bir çalışmada %59.1 bakteriyeminin nozokomiyal kaynaklı olduğu gösterilmiştir (40). Hastanedeyken gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (30). Bakteriyemi kökeni incelendiğinde; 5’inin (%7) üriner sistem, 4’ünün (%7) kateter, 4’ünün (%5.6) solunum yolu, 2’sinin (%2.8) intraabdominal, 1’inin (%1.4) yumuşak doku/cilt ve 54’inin (%76.3) kökeninin bulunamadığı görüldü. Bakteriyemi kökenin incelendiği bir çalışmada, 168 GNB üremesinin 82’sinin (%48) enfeksiyon yeri bulunurken; 86 (%52) hastada odak gösterilememiştir (21). Hematolojik malignitesi ve bakteriyemisi olan hastaların olduğu başka bir çalışmada bakteriyemilerin %97.9’nun hastane ve sağlık bakımı kaynaklı olduğu; bakteriyemilerin %51.3 endojen, %25.4 kateter, %5.5 mukozit, %5.1 odak bulunamayan ve %12.7 ‘sinin diğer nedenlere bağlı olduğu bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda odak bulunmayan grubun bir kısmının bu çalışmaya göre endojen olarak tarif edilen odaktan kaynaklandığı düşünülebilir. Etyolojik mikroorganizma ve bakteriyemi kökenine göre mortaliteye belirgin oransal farklılıklar olduğu için çalışmamızda bakılmamıştır.

Ancak yeri belli olan enfeksiyonlarda klinik komplikasyon gelişme olasılığını yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

Bakteriyel süperenfeksiyon 46 (%69.7) hastada saptanmazken; 20 hastada (%30.3) görüldü. Bu süperenfeksiyonların 8'i (%40) *A.baumannii*, 6'sı (%30) karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* (KrKp), 3'ü (%15) karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* (KrPa) 2'si (%10) VRE kaynaklı olduğu bulundu. Bakteriyemik olmayan hastalarının 18'inde (%13.6) süperenfeksiyon geliştiği görüldü. Bunların 9'unda (%50) *A.baumannii*, 4'ünde (%22) KrKp, 3'ünde (%16.6) KrPa görüldü. Dirençli bakteri ile kolonizasyon 13 (%10) hastada saptandı. Kolonizasyon etkenleri arasında 4 (%31) hastada KrKp, 4 (%31) hastada Acb ve diğerleri (VRE, *C.difficile*, MRSA...) görüldü. Bakteriyel süperenfeksiyon diğer bir deyişle dirençli bakteri ile enfeksiyon hem dirençli enfeksiyon hem de komplikasyon riskini arttırmaktadır (30). Çalışmamızda bakteriyemik olan ve olmayan gruplar arasında mortaliteye etkisi görülmemiş iken bakteriyemi gelişme riskini önceki bakteriyel süperenfeksiyon varlığı 2.96 kat arttırmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise daha önce *C.difficile* ve CRE ilişkili enfeksiyon geçirmenin CRE ilişkili bakteriyemi riskini arttırdığı görülmüştür (60).

Dirençli bakteri ile kolonizasyon 50 (%75.8) hastada saptanmazken; 16 (%24.2) hastada başta KrKp (7 hasta; %43.7), *C.difficile* (3 hasta; %18.7), VRE (3 hasta; %18.7) görüldü. Bakteriyemik olmayan hastaların bakteriyemik dönemi olmadığı için genel olarak incelendi ve 132 bakteriyemik olmayan hastanın 18'inde (%13.6) süperenfeksiyon geliştiği görüldü. Bunların 9'unda (%50) *A.baumannii*, 4'ünde (%22) KrKp, 3'ünde (%16.6) KrPa görüldü. Dirençli bakteri ile kolonizasyon 13 (%10) hastada saptandı. Kolonizasyon etkenleri arasında 4 (%31) hastada KrKp, 4 (%31) hastada Acb ve diğerleri (VRE, *C.difficile*, MRSA...) görüldü. Çalışmamızda bakteriyemik olan ve olmayan gruplar arasında kolonizasyonun mortaliteye etkisi görülmemiş iken bakteriyemi gelişme riskini 2.82 kat arttırmıştır. Bu verimiz literatür ile uyumluluk göstermektedir (1, 30). İtalya'dan yapılan bir çalışmada dirençli bakteri ile kolonize hastalardaki kan dolaşım enfeksiyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada VRE kolonizasyonu %6.3, KrKp kolonizasyonu %21.5 hastada görülmüştür ve hastaların %62.2'sinde aynı bakteriyle KDE gelişmiştir (65).

Hastaların kan kültürlerinde üreyen 70 bakterinin 29'u (%44.6) ESBLs pozitif, 36'sı (%55.4) ESBLs negatif; 46'sı (%66.7) ÇİD; 23'ü (%33.3) karbapeneme dirençli, 46'sı (%66.7) karbapeneme duyarlı olarak bulundu. Kolistin direnci bakılan 7 kültürün 2'sinde direnç görüldü. *Escherichia coli* suşlarının %72.5'inde ÇİD; %62.1'inde ESBLs pozitifliği; %17.5'inde karbapeneme direnç saptandı. *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %69'sinde ÇİD; %53.8'inde ESBLs pozitifliği; %53.8'inde karbapenem direnci ve kolistin direnci 1 suшта saptandı. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının %33'ünde ÇİD; %22.2'sinde ESBLs pozitifliği; %44.4'ünde karbapenem direnci saptandı. *Acinetobacter baumannii* suşlarının ise %100'ü ÇİD; %100'ü karbapenem dirençli bulunurken kolistin direnci hiçbir suшта saptanmadı. Yapılan çok merkezli bir derleme çalışmada hematolojik malignitesi olan 493 hastanın 36'sında ÇİD bakterileri saptanmış olup ESBLs üretimi %58.3, ÇİD *P.aeruginosa* %3.33 ve *A.baumannii* %2.7 oranında görülmüştür. Başka bir derlemede ise ESBLs üreten *Enterobacteriaceae* ortalama %35 (%12-%75); *P.aeruginosa* suşlarında ise karbapenem direnci %24 ile %100 arasında değişmektedir. Çalışmada *A.baumannii* suşları çalışmamıza benzer şekilde tüm ilaçlara dirençli görünmektedir (63). Antibiyotik direncinin ülkemize benzer şekilde olan Hindistan'dan yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaların kan kültüründen izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında %64.3 ÇİD, %71.4 ESBLs üretimi var iken *E.coli* de ise %37.5 ÇİD, %31.3 ESBLs üretimi saptanmıştır (66). Direnç profilleri ülkeden ülkeye hatta hastaneler arasında bile değişiklik göstermektedir.

Bakterilerin direnç mekanizmalarının mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde, ÇİD bakterilerin, ESBLs üretiminin bakteriyemik olanlarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteye etkisi bulunamamıştır. Yapılan iki çalışmada ESBLs üreten gram negatif bakteriyeminin mortalite üzerine etkisini saptamamıştır ancak ÇİD bakterilerin mortaliteyi arttırdığı göstermiştir (52, 59). Çalışmamızda mortalitenin artmamasının nedeni olarak uygun ampirik tedavinin en kısa zamanda başlanması olduğu düşünülmüştür. Karbapeneme dirençli gram negatif bakteri varlığında ise 7 günlük ve 14 günlük mortalite muhtemelen hasta sayılarındaki azlık nedeni ile anlamlı bir fark bulunmamış olup 30 günlük mortaliteyi 3.36 kat (%95 GA, 1.11-10.16) ( $p=0.03$ ) arttırdığı gösterilmiştir. Karbapeneme dirençli üreme varlığında 30 günlük mortalite %50 (10 hasta) iken karbapeneme dirençli olmayan üreme varlığında mortalite %22.9

olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışma CRE bakteriyemisini karbapeneme dirençli olmayan diğer gram negatif bakteriyemiler ile kıyasladığında mortalite sırasıyla %53 ve %19 olarak bulunmuştur (60). Başka çalışmalarda karbapeneme dirençli GN bakteriyemisinde mortalitenin arttığını göstermiştir (63).

Çalışmamızda bakteriyemik hastalarımızda 30 günlük mortalite %30.3 olarak bulunmuş olup bu oran karbapenem dirençli GNB varlığında %56; ESBLs üretimi olanlarda %30.8, ÇİD bakteri varlığında ise %29.5 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada hematolojik kanseri ve GNB üremesi olan hastalarda 21 günlük mortalite %16.9 olarak bulunmuştur (46).

Hastaların 13'ünde (%21) ikincil enfeksiyon olarak gram negatif bakteriyemi geliştiği görüldü. Bu oran Türkiye'den yapılan febril nötropenik hastalarda ikincil enfeksiyonları değerlendiren bir çalışmaya (%37 GN bakteriyemi) göre daha düşük bulunmuştur (43).

Bakteriyemik olmayan hastaların nötropenisi FEN sonrasında ortalama 3 (IQR:2-9.5) gün devam etmiş olup bakteriyemik olanların bakteriyemi sonrası nötropenisi ortalama 4 (IQR:2-10.2) gün devam etmiştir. Bu konuya daha öncede bakteriyemi/FEN öncesi nötropeni süresinin etkisi tartışılırken değinilmiş olup uzamış ve derin nötropenin mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30, 59). Bizim çalışmamızda ise bakteriyemi sonrası nötropeni süresi erken mortalite nedeni ile 7 günlük grupta uygun şekilde değerlendirilememiştir. Ancak bakteriyemik olmayan grupta uzamış nötropeni mortaliteyi artırmaktadır.

Febril nötropeni atağı geliştikten sonra bakteriyemik olmayan hastaların 85'ine (%64.4); bakteriyemik olanların 35'ine (%53) mekanik prosedür (entübasyon /mekanik ventilasyon hariç) uygulandı. Mekanik prosedür uygulamalarının bakteriyemi gelişimi ve mortalite üzerine etkileri bulunamamıştır. Bu sonuç mekanik prosedür işlemlerinin detaylandırılmamasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Çünkü çalışmalarda işlemler ayrı başlıklar altından değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışma geçici kateterin çıkarılmasının sepsis veya septik şoku olan hastada mortaliteyi azalttığını göstermiştir (62). Başka bir çalışmada ise diyaliz ve trakeostomi gibi işlemlerin uygulandığı hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir (67).

Bakteriyemik olmayan hastaların 97'sine (%73.5); bakteriyemik olanların 49'una (%74.2) CSF tedavisi verilmiştir. Bakteriyemi üzerine CSF tedavisinin etkisi

bulunamasa da bakteriyemik olmayan hastalarda 30 günlük mortaliteyi 6.3 kat azalttığı bulunmuştur. Bu sonucun azalan nötropeni süresi ile ilgili yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Rehberler eğer nötropeni  $\geq 7$  günden fazla sürecek ise CSF uygulamasını önermektedir (1, 14, 30) Literatür taraması yapıldığında CSF kullanımının mortaliteyi azalttığını gösteren (68) ve etkilemediğini gösteren (52) çalışmalar mevcuttur.

Yoğun bakım takibi bakteriyemik olmayan hastaların 21'inde (%15.9), bakteriyemik olanların 27'sinde (%40.9) yapıldı ( $p < 0.0001$ ). Yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi bakteriyemik olanlarda 7 günlük mortaliteyi 26 kat, 14 günlük mortaliteyi 55.3 kat, 30 günlük mortaliteyi 90.2 kat; bakteriyemik olmayan hastalarda 7 günlük mortaliteyi 70.8 kat, 14 günlük mortaliteyi 80 kat, 30 günlük mortaliteyi 72.7 kat arttırmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı çoğunlukla solunum sıkıntısı, sepsis/septik şok ve kemoterapi sonrası genel durum bozukluğu nedeni ile gelişmiştir. Çalışmamızdaki yoğun bakım ihtiyacının mortaliteye etkisi literatür ile uyumluluk göstermektedir (40, 52, 54, 62, 67).

Entübasyon işlemi/invaziv mekanik ventilasyon bakteriyemik olmayan hastaların 17'sinde (%12.9), bakteriyemik olanların 21'inde (%31.8) uygulandı ( $p = 0.001$ ). Entübasyon işlemi/invaziv mekanik ventilasyon uygulanması bakteriyemik olanlarda 7 günlük mortaliteyi 10.5 kat, 14 günlük mortaliteyi 28 kat ve 30 günlük mortaliteyi 59.5 kat; bakteriyemik olmayan hastalarda ise 7 günlük mortaliteyi 70.8 kat, 14 günlük mortaliteyi 80 kat ve 30 günlük mortaliteyi 40 kat arttırmıştır. Yapılan çalışmalardaki sonuçlar benzerlik göstermektedir (52, 62, 67, 69).

Kullanılan antimikrobiyallere ikincil nefrotoksisite hiçbir bakteriyemik olmayan hastada gelişmezken bakteriyemik olanların 5'inde (%7.6) gelişmiştir ( $p = 0.004$ ). Bu durum kültür sonucu olan ve dirençli bakteri üremesi olan hastalarda GPEA, kolistin ve aminoglikozit tedavi seçeneklerinin daha fazla kullanılmasına bağlanmıştır (70). Yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanan kanser hastalarında akut böbrek hasarının (1.5 kat) ve mortalite riskinin (4.5 kat) daha yüksek olduğunu göstermiştir (71). Bakteriyemik olanlarda antibiyotik ile ilişkili böbrek hasarı gelişenlerde 14 günlük ve 30 günlük mortalitenin arttığı gösterilmesine rağmen hasta sayısının azlığı nedeni ile güvenilir bir sonuç olarak görülmemektedir.

Komplikasyon ise bakteriyemik olmayan hastaların 58'sinde (%43.9), bakteriyemik olanların 26'sında (%39.4) gelişti. Komplikasyon gelişiminin bakteriyemik olan ve olmayanlarda mortaliteye etkisi bulunmamıştır.

Hastalarda kinolon kullanımına bakıldığında; 69 (%34.8) hastanın kullanmadığı; 128 (%64.6) hastanın kullandığı görülmüştür. Bakteriyemik olanların 20'sinin (%30.8) kullanmadığı, 45'inin (%69.2) kullandığı; bakteriyemik olmayan hastaların ise 49'unun (%37.1) kullanmadığı, 83'ünün (%62.9) kullandığı görüldü ( $p=0.38$ ). Çalışmamızda kinolon kullanımının bakteriyemi ve mortalite ilişkisi saptanmamıştır. Zaten yapılan bir meta-analiz kinolon kullanımının GNB üremesini azalttığı göstermiş olup çalışmamız sadece GNB üremesi olan hastalarda yapıldığı için biz böyle bir sonuca varamamaktayız. Yine çalışmada kinolon kullanımının enfeksiyon alakalı ölümler üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir (72). Bu sonuçta çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak yapılan bir meta-analizde ise kinolon profilaksisinin profilaksi almayanlara göre mortaliteyi %48, enfeksiyon ilişkili mortaliteyi ise %62 azalttığı gösterilmiştir (73). Daha yakın tarihten yapılan başka bir literatür derlemesinde 2006-2014 yılında yapılan çalışmalar incelenmiş olup kinolon profilaksisinin KDE riskini azalttığı (OR 0.57, %95 GA, 0.43-0.74) ancak mortaliteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (74).

Son 30 gün içerisindeki antibiyotik kullanımı 99 (%50) hastada yok iken 99 (%50) hastada ise sorgulamada saptandı. Bakteriyemik olanların 7'sinde (%10.6) yok, 59'unda (%89.4) var; bakteriyemik olmayan hastaların 92'sinde (%69.7) yok, 40'ında (%30.3) var olarak bulundu ( $p<0.0001$ ). Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımının bakteriyemi gelişme riskini 19.4 kat, bakteriyemik olmayan hastalarda ise 30 günlük mortalite riskini 3.6 kat arttırmıştır. Bakteriyemik olanlardaki 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortaliteye etkisizi bulunmasının kullanmayan gruptaki hasta sayısındaki yetersizlik olarak düşünülmüştür. Bakteriyemik olmayan hastalardaki 7 günlük ve 14 günlük mortaliteye etkisinin bulunamaması ise ölüm oranlarının bu dönemlerde az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanımının mortaliteyi arttırdığı gösteren çalışmalar olduğu gibi (55, 57) etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (52, 56). Daha önce antibiyotik kullanımının ÇİD bakteriyemi görülme riskini arttırdığı gösterilmiştir (60).

Ampirik antibiyotik tercihleri karbapenem 150 (%75.8) hastada; PİP-TAZ 41 (%20.8) hastada; anti-pseudomonal etkili sefalosporinler (sefaperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim) 8 (%4) hastada olacak şekilde dağıldı. Hastaların 87'sine (%43.9) ilk antibiyotik ile eş zamanlı veya kültür sonucu çıkmayan döneminde ikinci bir ilaç eklendi. Bu ilaçların 75'i (%89.2) GPEA, 10'u (%11.5) metronidazol, 7'si (%8) kolistin olarak bulundu. Kombinasyon şeklinde ampirik antibiyotik tedavi seçiminde kolistin bakteriyemik olan larında ( $p=0.006$ ) daha yüksek oranda monoterapilerde ise anti-pseudomonal etkili sefalosporinlerin bakteriyemik olmayan hastalarda daha yüksek oranda tercih edildiği görüldü ( $p=0.05$ ). Merkezimizde genellikle düşük riskli hastalarda anti-pseudomonal sefalosporinler tercih edilirken eşlik eden enfeksiyonu ve daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda karbapenemler daha sık tercih edilmiştir. Ampirik tedavi olarak PİP-TAZ tercih edilen bakteriyemik olanlarda 30 günlük mortalite %40 iken meropenem verilen bakteriyemik olanlarda %29.1 olarak bulunmuştur.

Kombinasyon tedavisinde GPEA eklenen hastalarda ise 14 günlük mortalite riski 4.95 kat, 30 günlük mortalite ise 3.83 kat artmıştır. Gram pozitif etkili ajan tercih edilmesi hastaların genel durumunun kötü olması, eşlik eden mukozit ve santral kateterin varlığı ile çalışmamızda açıklanabilmektedir. Bu durumda ki hastalarda mortalitenin yüksek olduğu zaten bilinmektedir ve daha önce yazımız içinde tartışılmıştır. Yapılan bir çalışmada ise kombinasyon şeklinde ampirik tedavi başlanan hastalarda mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (52).

Tedavi uygunluğu açısından bakıldığında 66 bakteriyemik hastanın 58'inin (%93.9) ampirik tedavisi uygun iken 6'sının (%6.1) tedavisi klinik ve kültür sonuçlarına göre uygunsuz bulundu. Ampirik tedavinin uygunluğu ve mortalite karşılaştırıldığında bakteriyemik hastalarda uygun ampirik tedavinin 30 günlük mortaliteyi 16.6 kat azalttığı gösterilmiştir. Uygun tedavi verilemeyen 4 hastanın %75'inde 30 gün içinde mortalite gerçekleşmiştir. Yapılan birçok çalışmada uygunsuz ampirik tedavisinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (59, 75, 76).

Hedefe yönelik tedaviler hastaların 192'sine (%97) verilmiş olup kalan 6 (%3) hasta exitus olduğu için sadece ampirik tedavi aldılar. Tedavi tercihleri karbapenem 146 (%76) hastada; PİP-TAZ 24 (%12.5) hastada; anti-pseudomonal etkili sefalosporinler 14 (%6) hastada olacak şekilde dağıldı. Hedefe yönelik ilk

antibiyotiğin yanına ikincisi antibiyotik 90 (%45.5) hastada eklendi. Hastaların 71'ine (%78.8) GPEA, 23'üne (%25.5) kolistin, 9'una (%10) metronidazol ve 5'ine (%5.5) aminoglikozit verildi. Hedefe yönelik tedaviler incelendiğinde; bakteriyemik olmayan hastalara daha yüksek oranda meropenem verildiği ( $p=0.02$ ) görüldü. Bu durum bakteriyemik olmayan hastalarda kültür sonucu olmadığı için de-eskalasyon yapılmadığını ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden fayda gören hastada aynı tedavi ile devam edildiğini göstermektedir. Bakteriyemik olanlarda sefalosporin ( $p=0.03$ ), kolistin ( $p=0.003$ ) ve aminoglikozit ( $p=0.004$ ) kullanımının daha yüksek oranda olması ise klinik/mikrobiyolojik başarısızlık ve in-vitro dirençli üremeler ile kolistin ve aminoglikozit tercih edildiğini; de-eskalasyon yapılarak sefalosporinlerin tercih edildiğini göstermektedir.

Kombinasyon olarak kolistin hedef tedavisi bakteriyemik olanlarda 14 günlük mortaliteyi 7.7 kat, 30 günlük mortaliteyi 8.4 kat; GPEA hedef tedavisi 7 günlük mortaliteyi 11.7 kat, 14 günlük mortaliteyi ise 4.4 kat arttırmıştır. Bakteriyemik olmayan hastalarda ise kolistin sonu tedavide tercih edildiği durumlarda mortalitenin 30 günlük mortalitenin 11.67 kat arttığı görülmüştür. Bu durum dirençli üreme, klinik başarısızlık ve hastaların genel durumlarında kötüleşmenin artışı ile açıklanabilir.

Uzamış beta-laktam infüzyonu toplam 16 (%8.1) hastada uygulandı. Bakteriyemik olanların 7'sine (%10.6); bakteriyemik olmayan hastaların ise 9'una (%6.8) yapıldı ( $p=0.35$ ). Uzamış infüzyonla verilen antibiyotiğin tüm hastalarda meropenem olduğu görüldü. Genel durumu kötü, septik şok ve eşlik eden enfeksiyonu olan hastalarda beta-laktam uzamış infüzyonunun tercih edildiği görüldü.

Antibiyotik değişikliği 132 (%66.7) hastada uygulanmazken; 66 (%33.3) hastada uygulandı. Antibiyotik değişikliği, 34 (%51.5) bakteriyemik olan ve 32 (%24.2) bakteriyemik olmayan hastada yapıldı ( $p<0.0001$ ). Bakteriyemik olanlarda antibiyotik değişikliklerinin daha fazla olması elimizde kan kültür sonucunun olması ile ilişkilendirildi.

Antibiyotik verilen toplam gün bakteriyemik olanlarda anlamlı olacak şekilde uzun bulundu ( $p<0.0001$ ). Bu durum odak bulunamayan febril nötropenide ampirik antibiyotik tedavisi süresinin bakteriyemik olanlara göre daha kısa olmasıyla yakından ilişkilidir. Odak bulunamayan febril nötropeni atağında ateş düştükten sonra

antibiyotik tedavisinin kesilmesinin tedaviye devam eden grupla kıyaslandığında enfeksiyon riskini ve mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir. (77).

Çalışmamızın birincil amacı olan bakteriyemik olmayan ve bakteriyemik olan hastalardaki mortalite değerlendirildiğinde 7 günlük mortalite bakteriyemik olmayan 4 (%3) kişide, bakteriyemik olan 12 (%18.2) kişide ( $p<0.0001$ ); 14 günlük mortalite bakteriyemik olmayan 8 (%6.1) kişide, bakteriyemik olan 17 (%25.8) kişide ( $p<0.0001$ ) ve 30 günlük mortalite bakteriyemik olmayan 14 (%10.6) kişide, bakteriyemik olan 20 (%30.3) kişide görüldü ( $p=0.001$ ). Bakteriyemi gelişen hastalarda 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortalitenin daha yüksek oranda olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda febril nütropeni gelişen kanser hastalarında eğer bakteriyemi var ise mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (78, 79). Çalışmamızda da bakteriyemi gelişmesinin 7 günlük mortaliteyi 7.11 kat (%95 GA: 2.19-23.03); 14 günlük mortaliteyi 5.38 kat (%95 GA: 2.18-13.27) ve 30 günlük mortaliteyi 3.66 kat (%95 GA: 1.71-7.86) arttırdığı görüldü. Tüm nedenlere bağlı ölümler incelendiğinde bakteriyemik olanlarda daha fazla ölüm olduğu görüldü ( $p=0.002$ ). Çünkü çalışmamızda bu hastalarda ikincil enfeksiyon, yoğun bakım ihtiyacı ve genel durum bozukluğu daha yoğun şekilde görülmektedir.

2010-2019 ilk 5 ayının dahil olduğu yıllar içerisinde merkezimizde kan kültüründe GNB üremelerinin etiyolojisi, epidemiyolojisi ve direnç profili değerlendirilmiştir.

Retrospektif 211 hastanın kan kültüründe 225; prospektif 66 hastanın kan kültüründe 70 GN bakteri üredi. Toplam 295 bakterinin 153'ü (%51.2) *E.coli*, 53'ü (%18.2) *K.pneumoniae*, 36'sı (%12.2) *P.aeruginosa*, 30'u (%10.2) *A.baumannii* ve 24'ü (%8.1) diğer bakteriler (*P.mirabilis*, *C.freundii*, *K.ozanae*, *Moraxella osloensis*, *K.oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacea*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter aerogenes*, *Pantoe agglomerans*, *Morganella morganii*, *Salmonella* grup D) olarak görüldü. *Escherichia coli* 2013 yılı dışında her yıl en sık karşılaşılan bakteri oldu. Diğer bakterilerin dağılımı da yıllara göre değişiklik göstermiş olup literatür ile uyumlu görünmüştür (21, 63).

Çok ilaca dirençli bakteriler ( $p=0.03$ ) ile karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'larda ( $p=0.02$ ) yıllar içerisinde artış eğilimi görülmüştür ( $p=0.03$ ). Gram negatif bakterilerdeki karbapeneme direnç ( $p=0.10$ ), ESBLs üretimi

( $p=0.13$ ), ESBLs üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* ( $p=0.32$ ) açısından yıllar içerisinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kolistin direnci ile 2010-2015 yılları arasında karşılaşılmamış olup 2015 yılından sonra 3 *K.pneumoniae*, 1 *E.coli*, 1 *E.cloacea* ve 1 *K.ozanae* suşunda görülmüştür. Yapılan çalışmalarda da ÇİD GN bakterilerde son yıllarda görülen artışa değinilmiştir (63, 80). Başka bir artış ise CRE de görülen olup bu sonuçta birçok çalışma ile desteklenmiştir (60, 81, 82).

Kan kültüründe üreyen GN bakteriler incelenerek antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları değerlendirilmiştir. *Escherichia coli* ( $p=0.02$ ) (60) ve *K.pneumoniae* ( $p=0.03$ ) suşlarında karbapeneme direnç yıllar içerisinde artış göstermiştir (83, 84). Bu durum çalışmamızı destekler nitelikte başka çalışmalarda da görülmüştür ve ileri dönemler için büyük bir sorun teşkil etmektedir.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın kısıtlılıkları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Hastaların prospektif takipleri 15 ay gibi bir süre yapılabilmiştir. Bakteriyemi sık görülen bir durum olmadığı için bu gruptaki hasta sayıları azdır. Daha uzun takip süresi gerekmektedir.
2. Çalışmanın retrospektif kısmı olduğundan bazı hastaların verilerinin tamamına ulaşamamıştır.
3. Uygulanan tedavilerin yan etki oluşturup oluşturmadığı tam olarak bilinmemektedir. Çünkü hastalar birden çok ilaç kullanmakta ve genel durumları bozuk olanlarda hastalık yükü, septik durumları da kliniğin kötüleşmesine neden olmaktadır.
4. Antibiyotiklerin kan konsantrasyonları ölçülmemiştir ve bu nedenle tedavi uygunluğundan kasıt antibiyogram sonucuna göre uygunluktur. Ancak doz uygulamaları rehberlerde önerilen şekilde verilmiştir.
5. Tek merkezden yapılan bir çalışma olduğu için bakterilerin antibiyotik dirençleri, direnç mekanizmaları, etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri sadece hastanemize özgü verileri yansıtmaktadır.

## 7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız prospektif ve retrospektif iki bölümden oluşan, prospektif kısmında bakteriyemi ile 7 günlük, 14 günlük ve 30 günlük mortalite gelişmesini etkileyen faktörleri; retrospektif kısmında ise 10 yıllık sürede kan kültüründen izole edilen GNB ait etiyoloji, epidemiyoloji ve direnç mekanizmalarını araştırmıştır. Hem bakteriyemi hem de mortalite gelişmesini etkileyen birçok faktör bulunmuştur. Bu faktörlerin hepsinin düzeltilmesi veya önlenmesi elbette ki mümkün değildir. Ancak her hastaya özgü risk faktörlerinin azaltılması için Enfeksiyon hastalıkları ve Hematoloji/Onkoloji bölümlerinin ortak çabaları gerekmektedir. Gereksiz üriner ve santral kateterlerin çekilmesi, uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılması, hastaların uzun ve gereksiz sürelerde hastanede yatırılmaması, nütropeni gelişme riski yüksek olan ve uzun sürecek hastalarda dikkatli olunması, hastalara uygun profilaksilerin doğru zamanda başlanması, eşlik eden enfeksiyonların ivedilikle tedavi edilmesi, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların erken tanımlanması, invaziv işlemler seçilirken ve uygulanırken dikkatli olunması, bakteriyemi açısından yüksek riskli olan hastaların tanımlanması, dirençli bakteriyemi gelişme riski olan hastalarda uygun ampirik tedavi verilmesi uygulanabilecek genel öneriler gibi görünmektedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, 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. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-53.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
5. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2561-8.
6. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):316-22.
7. Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzalez-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonzalez ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(5):612-7.
8. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.
9. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 5:17-23.
10. Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(6):543-50.
11. Cordonnier C, Engelhard D, Ljungman P, Dekker A, Donnelly J, Einsele H, et al. Definitions of infectious diseases and complications after stem cell transplant. 2001.
12. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*. 2016;7(3):248-51.
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related

infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.

14. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v8.

15. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015;26(1):21-33.

16. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliarello VJ, Richards C, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):149-71.

17. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-63.

18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):409-17.

19. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.

20. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19-24.

21. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Suppl 1:S51-9.

22. Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe*. 2010;16(3):183-9.

23. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S25-31.

24. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):433-42.

25. Busca A. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Leuk Suppl*. 2012;1(Suppl 2):S24-5.

26. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer*. 2008;16(2):181-91.
27. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, Bethe U, Schwonzen M, Reichert D, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol*. 2004;79(1):74-8.
28. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913.
29. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2793-803.
30. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli 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(12):1826-35.
31. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(4):231-42.
32. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44.
33. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;Jco1800374.
34. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:Cd004386.
35. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(6):545-53.
36. Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of febrile neutropenia: A description of clinical and microbiological findings by focusing on risk factors and pitfalls. *Journal of research in pharmacy practice*. 2018;7(3):147.
37. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis*. 2007;11(6):513-7.

38. Gedik H, Simsek F, Kanturk A, Yildirmak T, Arica D, Aydin D, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal - cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:743-52.
39. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018;39(9):878-85.
40. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit*. 2011;17(5):Cr304-9.
41. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):533-40.
42. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Rottel S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(3):173-8.
43. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Ongoren S, Yemisen M, et al. Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: More Than Another Febrile Neutropenic Episode. *Turk J Haematol*. 2015;32(3):243-50.
44. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):116-20.
45. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1:S42-8.
46. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):337-43.
47. Gill A, Hussaini S, Gosain R, Bhandari S, Roy S, Wu X, et al. Frequency of Infection Source and Predictors of Mortality in Leukemia Patients Diagnosed with Febrile Neutropenia. *Am Soc Hematology*; 2018.
48. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. *Blood*. 2018;131(5):587-8.
49. Mai EK, Haas EM, Lucke S, Lopprich M, Kunz C, Pritsch M, et al. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):30.
50. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dulley F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;61:e3.
51. Hong J, Moon SM, Ahn HK, Sym SJ, Park YS, Park J, et al. Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(6):994-9.

52. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Jimenez L, Domingo-Domenech E, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(6):583-90.
53. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One.* 2014;9(10):e108969.
54. Tumbarello M, Trecarichi EM, Caira M, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, et al. Derivation and validation of a scoring system to identify patients with bacteremia and hematological malignancies at higher risk for mortality. *PLoS One.* 2012;7(12):e51612.
55. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199531.
56. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, Ardanuy C, Pomares H, Calvo M, Carratala J. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185768.
57. Mert D, Ceken S, Iskender G, Iskender D, Merdin A, Duygu F, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *The Journal of Infection in Developing Countries.* 2019;13(08):727-35.
58. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, Elefsiniotis I. Infection Probability Score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of bloodstream infection onset in hematology-oncology patients. *BMC Infect Dis.* 2010;10:135.
59. Islas-Munoz B, Volkow-Fernandez P, Ibanes-Gutierrez C, Villamar-Ramirez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juarez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis.* 2018;71:59-64.
60. Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, Gedrimaite Z, Soave R, Askin G, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *J Infect.* 2016;73(4):336-45.
61. Babu KG, Lokanatha D, Lakshmaiah KC, Suresh Babu MC, Jacob LA, Bhat GR, et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary cancer institute in South India: A timeline of clinical and microbial trends through the years. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2016;37(3):174-82.
62. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(1):43-9.
63. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):200-10.
64. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect.* 2014;69(5):417-23.

65. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1717-26.
66. Mangaraj O, Barkataki D, Mohan DG. Gram negative bacilli causing blood stream infection in febrile neutropenic patients in a tertiary care centre. *Int J Contemp Med Res.* 2017;4(7):1599-603.
67. Al-Dorzi HM, Al Orainni H, Al Eid F, Tlayjeh H, Itani A, Al Hejazi A, et al. Characteristics and predictors of mortality of patients with hematologic malignancies requiring invasive mechanical ventilation. *Ann Thorac Med.* 2017;12(4):259-65.
68. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-84.
69. Grgic Medic M, Gornik I, Gasparovic V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit--Outcomes and prognostic factors. *Hematology.* 2015;20(5):247-53.
70. Chuva T, Maximino J, Barbosa J, Silva S, Paiva A, Baldaia J, et al. Haematological malignancies and acute kidney injury requiring nephrology consultation: challenging the worst of the worst. *Clin Kidney J.* 2016;9(3):418-23.
71. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):347-54.
72. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):1179-87.
73. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):979-95.
74. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018;76(1):20-37.
75. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(3):217-23.
76. Metan G, Demiraslan H, Kaynar LG, Zararsiz G, Alp E, Eser B. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):143-9.
77. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet Haematology.* 2017;4(12):e573-e83.

78. Shah C, Du X, Bishnoi R, Bian J. Risk of mortality in adult cancer febrile neutropenia patients with a machine learning approach. American Society of Clinical Oncology; 2018.
79. Calik Basaran N, Karaagaoglu E, Hascelik G, Durusu Tanrioer M, Akova M. Prospective Evaluation of Infection Episodes in Cancer Patients in a Tertiary Care Academic Center: Microbiological Features and Risk Factors for Mortality. Turk J Haematol. 2016;33(4):311-9.
80. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, Gonzalez-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect. 2013;19(5):474-9.
81. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60-7.
82. Saseedharan S, Sahu M, Pathrose EJ, Shivdas S. Act Fast as Time Is Less: High Faecal Carriage of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Critical Care Patients. J Clin Diagn Res. 2016;10(9):Dc01-dc5.
83. Pagano L, Caira M, Trecarichi EM, Spanu T, Di Blasi R, Sica S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. Emerging Infectious Diseases. 2014;20(7):1235.
84. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballaro D, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. BMC Infect Dis. 2017;17(1):203.