



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
EĞİTİM KLİNİĞİ**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA C-REAKTİF
PROTEİN VE PROKALSİTONİNİN MORTALİTE
GÖSTERGESİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan ÖKSÜZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
EĞİTİM KLİNİĞİ**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA C-REAKTİF
PROTEİN VE PROKALSİTONİNİN MORTALİTE
GÖSTERGESİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan ÖKSÜZOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Duygu MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, her zaman desteğini hissettiğim, yanında çalışmaktan gurur duyduğum kendime örnek aldığım klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Mustafa ERTEK'e, tez çalışmam sırasında katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Duygu MERT'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, mesleki deneyim ve katkılarını her fırsatta bizimle paylaşan Prof. Dr. Kemalettin AYDIN'a, Prof. Dr. Semra TUNÇBİLEK'e, Prof. Dr. Servet KÖLGELİER'e,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkılarını unutmayacağım Doç. Dr. Gülşen İskender'e, Doç. Dr. Sabahat Çeken'e, Uzm. Dr. Cihat OGAN'a

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, kat sekreterimize ve klinik hemşirelerimize,

Hayatım boyunca varlıklarını, desteklerini ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim babam Mustafa ÖKSÜZOĞLU, annem Şerife ÖKSÜZOĞLU, ablalarım Hülya ÖZÇELİK ve Reyhan BULUT'a,

Tez sürecimde benden hiçbir desteğini esirgemeyen, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz çocuğumun annesi Makbule ESEN ÖKSÜZOĞLU'na saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan ÖKSÜZOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ	3
2.1.1. FEN Tanımı	3
2.1.2. FEN İçin Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Nötropenik Ateşte Enfeksiyon Kategorileri	5
2.1.3.1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	5
2.1.3.2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	5
2.1.3.3. Nedeni açıklanamayan ateş	5
2.1.4. İnsidans ve Mortalite	5
2.1.5. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri	6
2.1.6. Nötropenik Ateş Hastalarında Klinik Değerlendirme	10
2.1.6.1. Öykü ve fizik muayene	10

2.1.6.2. Laboratuvar	10
2.1.6.3. Kültür	12
2.1.6.4. Radyoloji	13
2.1.7. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi	13
2.1.7.1. Başlangıç tedavi yaklaşımı	13
2.1.7.2. Komplikasyon riski yüksek hastalarda tedavi	14
2.1.7.3. Komplikasyon riski düşük olan hastalarda tedavi	15
2.1.7.4. Tedavi süresi	16
2.1.7.5. Tedavi değişikliği	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. HASTA SEÇİLMESİ	17
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI	17
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	19
4.2. SOLİD ORGAN TÜMÖRLÜ OLGULARDA MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	34
4.3. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	47
5. TARTIŞMA	62
5.1. Çalışmanın güçlü ve zayıf yanları	72
6. SONUÇ.....	73

7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ.....	84
9. EKLER.....	86
EK-1. Tez Konusu Onam Formu	86
EK-2. Etik Kurul Onayı	89



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AML	: Akut myeloid lösemi
AST	: Aspartat transaminaz
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C – reaktif rotein
DM	: Diyabetes mellitus
ECIL	: European Conference on Infections
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
FEN	: Febril nötropeni
HT	: Hipertansiyon
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin-1

IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
İV	: İntravenöz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
SPSS 26.0	: The Package for Social Sciences 26.0
TİT	: Tam idrar tetkiki
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok

TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1. Febril Nötropenik Hastalarda Görülen Etkenler	9
Tablo 2. 2. Nötropenik ateş hastalarında Gram-pozitif etkili antibakteriyel ajan ekleme endikasyonları.....	15
Tablo 4. 1. Mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyodemografik özellikler.	20
Tablo 4. 2. Gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4. 3. Gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4. 4. Grupların ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son 3 ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması	24
Tablo 4. 5. Grupların TİT’de piyüri ve gastrointestinal sistem (GİS)’de mukozit varlığı açısından karşılaştırılması.....	25
Tablo 4. 6. Grupların akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması	25
Tablo 4. 7. Grupların kültür materyalleri açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo 4. 8. Grupların kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. 9. Mortalite grupları arasındaki kan kültüründe üreyen patojenler	28

Tablo 4. 10. Kan kültüründe dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması	29
Tablo 4. 11. Gruplar arasında kateter kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4. 12. Mortalite grupları arasındaki kateter kültüründe üreyen patojenler	31
Tablo 4. 13. Mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler	32
Tablo 4. 14. Mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler ..	33
Tablo 4. 15. Mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler	33
Tablo 4. 16. Solid organ tümörlü mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyodemografik özellikler	34
Tablo 4. 17. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4. 18. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4. 19. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son 3 ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması	39
Tablo 4. 20. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında TİT’de piyüri ve GİS’de mukozit varlığı açısından karşılaştırılması	40
Tablo 4. 21. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması	40

Tablo 4. 22. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kültür materyalleri açısından karşılaştırılması	41
Tablo 4. 23. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4. 24. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kan kültüründe üreyen patojenler	43
Tablo 4. 25. Solid organ tümörlü olgularda kan kültüründe üreyen dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması	43
Tablo 4. 26. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kateter kültüründe üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4. 27. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında kateter kültüründe üreyen patojenler.....	45
Tablo 4. 28. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler.....	45
Tablo 4. 29. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler.....	46
Tablo 4. 30. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler.....	46
Tablo 4. 31. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyodemografik özellikler.....	47

Tablo 4. 32. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4. 33. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4. 34. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son 3 ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması	52
Tablo 4. 35. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında TİT’de piyüri ve GİS’de mukozit varlığı açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4. 36. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4. 37. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kültür materyalleri açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo 4. 38. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4. 39. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında kan kültüründe üreyen patojenler.....	56
Tablo 4. 40. Hematolojik maligniteli olgularda kan kültüründe dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması	57

Tablo 4. 41. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kateter kültüründe üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması..	58
Tablo 4. 42. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında kateter kültüründe üreyen patojenler.....	59
Tablo 4. 43. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler.....	59
Tablo 4. 44. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler.....	60
Tablo 4. 45. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler.....	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4. 1. Gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması	21
Şekil 4. 2. Gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Şekil 4. 3. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4. 4. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4. 5. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması	49
Şekil 4. 6. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	49

ÖZET

Giriş ve Amaç : Febril nötropeni (FEN), kanser hastalarında kemoterapötiklerin yan etkisi olup komplikasyonlara, maliyet artışına ve mortaliteye neden olmaktadır. Nötropenik ateşin sadece %30-50'sinde mikrobiyolojik etken saptanabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonu gösterebilecek, spesifik, yüksek etkinlikli ve hızlı belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çeşitli biyomarkerlar araştırılmakta ve günümüzde halen kullanılmaktadır. Bu çalışmada febril nötropenik atak başlangıcında ve tedavi sırasında kantitatif CRP ve prokalsitonin değerleri retrospektif olarak karşılaştırılarak enfeksiyonu ve mortaliteyi erken saptamada etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Bu araştırma, retrospektif, vaka-kontrol çalışmasıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Tansplantasyon Ünitesi ile Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 3 Eylül 2018-25 Mayıs 2022 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş ve üstü 748 FEN hastası değerlendirilmiştir. Hastane bilgi yönetim sistemi taranarak hastaların verileri önceden hazırlanmış forma kayıt edilmiştir. The Package for Social Sciences 26.0 istatistik programı kullanılarak veriler analiz edilmiştir.

Bulgular : Çalışmaya dahil edilen FEN hastalarının 118'inde mortalite gelişirken, 630 hastada mortalite gelişmemiştir. Mortalite grubunda yaş ortalaması 51,6 yıl, mortalite olmayan grupta ise 50,5 yıl bulunmuştur. Olguların %47,9'unu kadın, %52,1'ini erkek hastalar oluşturmuştur. Hastaların %67,2'sinde hematolojik malignite mevcuttur. FEN ataklarında bakteriyemi oranı %36,5 bulunmuştur. En sık saptanan

mikroorganizma *Escherichia coli* olmasına rağmen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* mortalitesi olanlarda daha fazla saptanmıştır. Tedavinin ilk beş gününde CRP ve prokalsitonin değerleri mortalitesi ve bakteriyemisi olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Tanı anında lökosit ve nötrofil sayısının mortaliteye etkisinin olmadığı görülmüştür. Nötropeni süresinin uzaması, kan dolaşımı enfeksiyonu, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni mortalite açısından risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Sonuç : CRP ve prokalsitonin değerlerinin hem prognostik hem de tanısal olarak kullanılabilecekleri görülmüştür. Mortalitesi olan hastaların kültürlerinde dirençli Gram-negatif bakteri üremesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler : Febril nötropeni, C-reaktif protein, prokalsitonin, mortalite

ABSTRACT

Introduction and Objective : Febrile neutropenia (FEN) is a side effect of chemotherapeutics in cancer patients and causes complications, cost rates and death. Microbiological agents can be detected in only 30-50% of neutropenic fever. Therefore, specific, highly effective and rapid markers that can indicate infection are needed. Various biomarkers are being researched and still in use today. In this study, it was aimed to evaluate their effectiveness in early detection of infection and mortality by retrospectively comparing quantitative CRP and procalcitonin values at the onset of febrile neutropenic attack and during treatment.

Materials and Methods : This research is a retrospective, case-control study. In this study, 748 FEN patients aged 18 years and older who were followed up at the Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit and Medical Oncology Clinic between September 3, 2018 and May 2022 were evaluated. The hospital information management system was scanned and the data of the patients were recorded in the pre-prepared form. Data were analyzed using The Package for Social Sciences 26.0 statistical program.

Results : Mortality developed in 118 of the FEN patients included in the study, while mortality did not occur in 630 patients. The mean age was 51.6 years in the mortality group and 50.5 years in the non-mortality group. 47.9% of the cases were female and 52.1% were male patients. Hematological malignancy is present in 67.2% of the patients. The rate of bacteremia in FEN attacks was 36.5%. Although *Escherichia*

coli was the most common microorganism, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were more common in those with mortality. In the first five days of treatment, CRP and procalcitonin values were higher in patients with mortality and bacteremia. It was observed that leukocyte and neutrophil counts at the time of diagnosis had no effect on mortality. Prolonged neutropenia, bloodstream infection, catheter-related bloodstream infection and pneumonia were found to be risk factors for mortality.

Conclusion : It has been observed that CRP and procalcitonin values can be used both prognostically and diagnostically. It was determined that resistant Gram-negative bacteria growth was higher in the cultures of patients with mortality. More studies are needed to develop new treatment algorithms.

Keywords : Febrile neutropenia, mortality, C-reactive protein, procalcitonin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun ve yüksek doz kemoterapi kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar çözülmesi güç problemler olarak ortaya çıkmaktadır. Morbidite ve mortalite nedeni genellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır (1, 2). Nötropenik hastalarda ateşin ayırımını yapmak zordur. İnflamasyon ve enfeksiyon silik klinik belirti ve bulgularla seyretmektedir. Enfeksiyonun tek belirtisi çoğu zaman ateş olmaktadır. Ateşin asıl nedenini saptamak bazen zor olabilmektedir.

Febril nötropenik hastaların sadece %30-50'sinde ateş nedeni klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilen enfeksiyonlar iken, diğer durumlarda etken genellikle saptanamamaktadır. Bu nedenle erken enfeksiyonu gösterebilecek, spesifik, yüksek etkinlikli ve hızlı belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Akut faz proteinlerinden C-reaktif protein (CRP), solubl adezyon molekülleri (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1), serum amiloid A, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-8) ve son zamanlarda prokalsitonin nötropenik ateşte enfeksiyonu tanımlamada faydalı olup olmadıkları konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

En iyi bilinen CRP bu amaçla günümüzde sık olarak kullanılmaktadır. CRP, enfeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir (3-5). Nötropenik veya immünsüpresif hastalarda bakteriyel enfeksiyonların gösterilmesinde prokalsitoninin spesifik olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (6).

Bu alışmaya, 3 Eylöl 2018-25 Mayıs 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Tansplantasyon Ünitesi ile Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen 748 febril nötropenik hasta alınmıştır. Febril nötropenik atak başlangıcında ve tedavi sırasında kantitatif CRP ve prokalsitonin değerleri retrospektif olarak karşılaştırılarak enfeksiyonu ve mortaliteyi erken saptamada etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

Febril nütropeni (FEN), kanser hastalarına uygulanan kemoterapi rejimi sonrasında ortaya çıkabilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Nütropenin süresi ve derinliği enfeksiyon riskini etkilemektedir. Mortalite ve enfeksiyon riskinin azaltılması için FEN gelişmeden ve geliştikten sonra yönetiminin iyi bilinmesi gerekmektedir (7).

2.1.1. FEN Tanımı

Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 klavuzuna göre nütropeni; mutlak nütrofil sayısının <500 hücre/mm³ veya 48 saat içinde <500 hücre/mm³ olacağı tahmin edilen nütropeniyle beraber; tek seferde ölçülen oral ateşin $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ olması veya bir saat boyunca $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ olması olarak tanımlanmaktadır (8). Derin nütropeni mutlak nütrofil sayısının <100 hücre/mm³ olmasıdır (8).

Hastalarda nütrofil sayısının azalmasıyla birlikte inflamatuvar yanıt geliştirme yeteneği de azalır. Bu durum klinik tablonun silik olmasına yol açar. Ateş sıklıkla enfeksiyonun tek göstergesi olarak ortaya çıkar. Bu nedenle hastalarda anamnez ve fizik muayene sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Enfeksiyonun hızlı ilerlemesi ve ölümcül olabilmesi nedeniyle FEN, enfeksiyon hastalıkları acilleri arasında yer almaktadır (9).

2.1.2. FEN İçin Risk Faktörleri

Hematolojik maligniteli ve solid organ tümörlü hastalarda FEN gelişimini tahmin ettiren çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörlerini bilmek, FEN gelişimini önlemede katkı sağlamaktadır (10).

Hastanın demografik özelliklerine, altta yatan hastalığına ve verilen kemoterapi rejimine göre risk faktörleri değişmektedir. Akut myeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS) ve yüksek dereceli lenfoma tanısı olan hastalarda kemoterapi sonrası FEN gelişme riski yüksekken prostat kanseri ve meme kanseri olan hastalarda ise risk düşüktür (11-13).

Kemoterapi rejiminin tipi, süresi ve dozu FEN gelişimini etkilemektedir. Hastanın yüksek riskli kemoterapi alması ve profilaktik hematopoetik büyüme faktörü almaması da FEN gelişme riskini arttırmaktadır (7, 14).

Hastanın 65 yaş üzerinde olması, vücut yüzey alanının fazla olması, kadın cinsiyet, renal, endokrin, kardiyovasküler veya pulmoner komorbiditelerinin olması, beslenme durumunun kötü ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorunun ≥ 2 olması FEN gelişme riskini artırmaktadır (15).

Kemoterapinin neden olduğu gastrointestinal mukozit ve derecesinin yüksek olması enfeksiyon gelişme riskini belirgin olarak artırmaktadır. Yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor mukozit gelişme riskini artırmaktadır. Mukozit varlığında enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (16, 17).

2.1.3. Nötropenik Ateşte Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon atakları üç grupta değerlendirilmektedir.

2.1.3.1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon

Klinik olarak hastanın bir enfeksiyon odağının bulunduğu ve bu odakla ilgili bir etkenin izole edildiği veya klinik olarak odak saptanmasa da kan kültüründen patojen izole edilen nötropenik ateştir.

2.1.3.2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon

Klinik olarak ateş odağının (pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu gibi) olduğu fakat mikrobiyolojik etkenin gösterilemediği nötropenik ateştir.

2.1.3.3. Nedeni açıklanamayan ateş

Hem kültürlerde patojenin gösterilemediği hem de klinik olarak enfeksiyon odağının saptanamadığı nötropenik ateştir.

2.1.4. İnsidans ve Mortalite

Hematolojik maligniteler ve solid organ tümörlerinde verilen kemoterapi sitotoksik etkiye bağlı olarak nötropeniye neden olmaktadır. Nötropeni, kemoterapi verildikten yaklaşık yedi gün sonra ortaya çıkmaktadır (18). Genellikle altı-sekiz gün sürer. Solid organ tümörlü hastalarda yedi günden kısa sürmektedir. Bu hastalarda yaklaşık %5-30 oranında FEN gelişmektedir (19). Hematolojik malignite veya hematopoetik kök hücre nakil hazırlığı için kemoterapi alan hastalarda nötropeni süresi

14 gün veya daha uzun olabilmektedir. Allojenik kök hücre nakli olan veya lösemi için kemoterapi alan hastalarda FEN sıklığı %80'in üzerine çıkabilmektedir (8, 20).

Maligniteli hastalarda tedavinin bir komplikasyonu olarak gelişen FEN önemli bir mortalite nedenidir. Hastalığın cinsine, hastanın özelliğine ve kemoterapi rejimine bağlı olarak değişmekle beraber hastane içi mortalite oranı yaklaşık %10'dur (19). Ölüm oranları solid organ tümörlü hastalarda %5 ve hematolojik maligniteli hastalarda %11 olarak değişmektedir (21). Gram-pozitif bakteriyemi de ölüm oranı %5 iken Gram-negatif bakteriyemi de %18'e kadar çıkabilmektedir. Yaşlı hastalarda morbidite ve mortalite oranları çok daha yüksektir.

2.1.5. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Ateş nötropenik hastalarda sık görülen şikayetlerden biridir. Ancak FEN ataklarının sadece %20-30'unda enfeksiyon odağı bulunabilmektedir. Enfeksiyonlar en çok akciğerler, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak dokuda görülmektedir (8). FEN hastalarında klinik hızla kötüleşebileceği ve enfeksiyon hızla ilerleyebileceği için bir saat içinde uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması gerekmektedir (8, 22).

FEN'de yaklaşık %10 ile %25 oranında bakteriyemi vardır ve etiyoloji hastaların sadece %30'unda tespit edilebilmektedir (23). Enfeksiyonların çoğu bakteriyel olup fungal veya viral mikroorganizmalar da etken olabilmektedir. FEN döneminin erken safhalarında etkenler esas olarak bakteriyeldir. Barsak, deri ve mukoza bariyerlerinin bozulması sonucu endojen floradaki mikroorganizmaların kan akımına karışmasıyla

enfeksiyonlar oluşmaktadır. Nötrofil sayısı azaldıkça bakteriyemi görülme olasılığı artmaktadır (8).

Son 50-60 yılda febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde değişiklikler oluşmuştur. 1960 ve 1970'li yıllarda Gram-negatif patojenler baskınken, 1980 ve 1990'lı yıllarda venöz kateterlerin kullanımı ile Gram-pozitif mikroorganizmalar baskın hale gelmiştir (19, 20). Gram-negatif ve anaerob mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar genellikle hastanın gastrointestinal sistem florasından kaynaklanırken, Gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar hastanın cilt, solunum yolu florasından kaynaklanmaktadır. Nötropenik ateş enfeksiyonlarında en sık bildirilen Gram-pozitif bakteriler; koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, enterokok türleri, viridans grubu streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*'dir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım ünitesine yatışların artması ile vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi dirençli patojenler daha yaygın hale gelmiştir (8).

Kinolon profilaksisinin nötropenik hastalarda Gram-negatif etkenlerle oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarını azalttığı, Gram-pozitif bakteriler ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarına etkisinin olmadığı ortaya koyulmuştur (24). Nötropenik ateş enfeksiyonlarında görülen Gram-negatif mikroorganizmalar arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* ve *Acinetobacter* türlerinin yanında *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bulunmaktadır. Çok ilaca direncin bu mikroorganizmalarda ortaya çıkması kaygılandıran bir durumdur. *P. aeruginosa*,

Acinetobacter baumannii ve *Klebsiella* türlerinde karbapenem direncinin Avrupa'nın farklı bölgelerinde %3-51 oranında olduğu bildirilmiştir (25, 26). Birçok Avrupa ülkesinde, *E. coli*'nin sebep olduğu enfeksiyonların yaklaşık %10'u genişlemiş spektrumlu β -laktamazlara bağlı oluşmaktadır (25, 27).

Anaerob bakteriler gastrointestinal sistemde çok miktarda olmalarına rağmen febril nötropenik hastaların en fazla %3'ünde saptanmıştır. Anaerob etkenler, sinüzit, periodontal ve perirektal selülit, tiflit, karın içi enfeksiyonlara neden olurlar.

Fungal mikroorganizmalar, özellikle hematolojik maligniteli hastalarda nötropeninin erken döneminde daha az görülürler ancak nötropeni süresi uzadıkça (>7 gün) görülme sıklıkları artmaktadır. Etkenlerin %90'ından fazlasını kandida (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* gibi) ve *Aspergillus* türleri oluşturmaktadır.

Febril nötropenik hastalarda virüsler çok nadiren enfeksiyon etkeni olmaktadır. En çok görülen viral etkenler herpes virüsleridir. Varisella zoster virüs enfeksiyonları yüksek doz ve uzun süre steroid alan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Sitomegalovirüs ile oluşan enfeksiyonlar, kök hücre nakli olmuş hastalarda diğer maligniteli hastalara göre daha sık görülmektedir (12).

Tablo 2. 1. Febril Nötropenik Hastalarda Görülen Etkenler

	Sık görülen etkenler	Seyrek görülen etkenler
Gram-pozitif	Koagülaz-negatif stafilokoklar <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> spp. Viridans grubu streptokoklar <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	<i>Bacillus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
Gram-negatif	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>S. maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Proteus</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella</i> spp.
Mantarlar	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp.	<i>Cryptococcus</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp. <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Virüsler		Herpes simpleks virüs Varisella zoster virüs Sitomegalovirüs Epstein-Barr virüs Human herpes virüs Enterovirüs Respiratuar sinsityal virüs İnfluenza, Parainfluenza
Diğer	Mikobakteriler Anaeroblar	<i>Babesia</i> spp. <i>Toksoplazma</i> spp.

2.1.6. Nötropenik Ateş Hastalarında Klinik Değerlendirme

Nötropenik ateş, hastaneye başvurudan sonra hızlıca değerlendirilip, ilk bir saat içinde kültürlerin alınıp, ampirik geniş spektrumlu antibiyotik başlanmasını gerektiren acil bir tıbbi durumdur (8).

2.1.6.1. Öykü ve fizik muayene

Febril nötropenik hastalardan ayrıntılı anamnez alınması çok değerlidir. Hastaya enfeksiyona neden olacak temas, kullandığı antimikrobiyal profilaksi, yakın zamanda geçirdiği enfeksiyonlar sorulmalıdır. Hastanın kan transfüzyonu, cerrahi işlem öyküsü, diyabet ve diğer komorbid durumları da detaylandırılmalıdır (8).

Febril nötropenik hastalarda inflamatuvar belirti ve bulgular çoğu zaman belirgin değildir. Bu nedenle dinleme bulguları ve akciğer grafisinde infiltrasyon olmadan pulmoner enfeksiyonlar; fluktuasyon olmadan abseler; endurasyon, eritem, püstül olmadan deri enfeksiyonları; meningeal irritasyon bulguları olmadan menenjit olabileceği unutulmamalıdır (28, 29).

Febril nötropenik hastalarda sık enfeksiyon gelişen bölgeler detaylı bir şekilde muayene edilmelidir. Enflamasyonun az olduğu bölgelerdeki bulguların araştırılması önemlidir. Ağız içi mukoza, diş eti, farenks, akciğerler, perine (anüs de dahil), cilt, kateter giriş yerleri ve tırnak eti gibi dokular dikkatlice muayene edilmelidir (28, 30).

2.1.6.2. Laboratuvar

Febril nötropenik hastalarda nötropenin derinliğini saptamak için hemogram çalışılmalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan elektrolitlerine

antimikrobiyal tedavi sırasında gelişebilecek toksik etkilerin izlenmesi amacıyla düzenli aralıklarla bakılmalıdır. İnflamasyon belirteçleri ateş kaynağının enfeksiyona bağlı olup olmadığını ayırt etmede fikir vermektedir.

2.1.6.2.1. CRP

CRP, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömokok enfeksiyonu geçiren bir hastanın kanında keşfedilmiştir. *S. pneumoniae* 'nin C-polisakkaritini çöktürdüğü için bu şekilde isimlendirilmiştir (31).

CRP, doku hasarı ve enfeksiyon durumunda sentezlenen pentamer yapıda olan bir akut faz proteinidir. Kronik hastalarda inflamasyon yanıtına bağlı olarak da sentezlenebilir.

CRP, patojenleri hızla tanıyıp komplemanın Fc reseptörüne bağlanarak klasik yoldan kompleman yolağını aktive eder. Ek olarak hasarlı dokuda nekrotik hücrelerin temizlenmesinde rol alır ve normal dokunun devamlılığını sağlar (31). Makrofajları etkileyerek doku faktörü salınımına neden olarak antienflamatuar ve proenflamatuar etki gösterir ama asıl olarak akut enflamasyonu uyarır (32).

Sağlıklı bireylerde serum düzeyi 1 mg/L'dir. Kan seviyesi yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre değişebilir (33). İnflamasyon sonrası yaklaşık 4-6 saat sonra salınmaya başlar, 48 saatte pik değerine ulaşır ve yarı ömrü 19 saattir (34).

2.1.6.2.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun öncüsüdür. 1986 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Prokalsitonin tiroid C

hücrelerinden salgılanır. İnflamatuar olaylarda sentezlenen prokalsitonin karaciğer, akciğer, pankreas ve bağırsaklarda bulunan nöroendokrin hücrelerden de salınmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonları diğer enfeksiyöz veya inflammatuar olaylardan ayırmak için kullanılır (35).

Prokalsitonin üretimi sitokinler ve bakteriyel toksinler tarafından uyarılır. TNF- α , IL-6, interlökin-1 β ve bakteriyel endotoksinler prokalsitoninin en güçlü uyarıcılarıdır. Viral enfeksiyonlarda salınan interferonlar tarafından prokalsitonin üretimi baskılanır. Bakteriyel enfeksiyon sonrası 2-6 saat sonra salınır, hızla yükselerek 24-48 saatte pik yapar ve sonra 24 saatte bir yarıya iner (36).

Prokalsitonin seviyesi özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyon ve immünolojik hastalıklarda prokalsitonin hafif olarak artış göstermekle birlikte bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (36). Prokalsitoninin 0,5 ng/ml üzerindeki değerleri patolojik olarak değerlendirilmektedir. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlarda genellikle 2 ng/ml altındadır. Ciddi enfeksiyonlarda serum konsantrasyonu 1000 ng/ml'ye kadar çıkabilir. Eliminasyonu tam olarak bilinmemekle birlikte prokalsitonin düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği ve böbrek yetmezliği olanlarda birikmediği için proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir (35).

2.1.6.3. Kültür

FEN tedavisi öncesi 30 dakika ara ile en az iki set kan kültürü alınması gerekir (37). Bir set kan kültürü için 20 ml kan örneği alınarak bir aerob ve bir anaerob şişeye

bölünür. Santral venöz kateter varlığında kateter lümeninden de bir set kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürleri rutin olarak alınmalıdır ancak klinik bulgu olması halinde enfeksiyon odağına yönelik kültürler de gönderilmelidir.

2.1.6.4. Radyoloji

Hastanın belirti, bulgu ve biyokimyasal tetkikleri göz önüne alındığında ona uygun olarak akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (8).

2.1.7. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi

2.1.7.1. Başlangıç tedavi yaklaşımı

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyebildiği için kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyotik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavi en olası ve en virulan patojenleri kapsamalıdır.

Antibiyotik rejimleri (kombinasyon veya monoterapi) bakterisidal, antipsödomonal aktivite ve en az toksik etki gibi özelliklere sahip olmalıdır. Gram-negatif bakteri kaynaklı enfeksiyonların yüksek mortalite ile seyretmesi antibiyotik seçimlerine büyük ölçüde yön vermiştir. Bu nedenle *P. aeruginosa*'nın kapsanması birinci basamak antibiyotik seçiminin temel hedefini oluşturmaktadır. Yapılan klinik çalışmalara göre FEN'de birinci basamak tedavide ampirik antibiyotiklerin kendi arasında bir üstünlüğü yoktur. Tedavi seçiminde amaç ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyon etkenlerini kapsayacak şekilde geniş bir spektrum elde etmektir (8).

European Conference on Infections (ECIL) kılavuzuna göre hastalar eskalasyon veya deeskalasyon tedavisi verilecek olanlar, IDSA kılavuzuna göre ise komplikasyon riski açısından yüksek ve düşük riskli olanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.7.2. Komplikasyon riski yüksek hastalarda tedavi

Yüksek riskli hastalar hospitalize edilerek tedavi intravenöz (İV) olarak başlanmalıdır. Sefoperazon-sulbaktam, sefepim, piperasilin-tazobaktam veya karbapenem gibi antipsödomonal beta-laktam bir antibiyotikle tedaviye başlanır (38-40). Karbapenemler dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere saklanır (18). Sepsis ile hospitalize edilen nütropenik hastalarda karbapenemler kullanılabilir. Karbapenemaz üreten bakterilere karşı kolistin veya tigesiklin tedavisi verilebilir (8).

Gram-pozitif bakteriler nadiren hızlı ölüme neden olurlar. Bu nedenle ilk ampirik antibiyoterapinin kapsama alanında bulunmazlar. Gram-pozitif bakterileri kapsayan antibiyotiklerin eklenmesi için bazı endikasyonlar vardır (8). Bu endikasyonlar tablo-2'de listelenmiştir.

Tablo 2. 2. Nötropenik ateş hastalarında Gram-pozitif etkili antibakteriyel ajan ekleme endikasyonları

- Hemodinamik instabilite veya ağır sepsis/septik şok
- Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni
- Kan kültüründe Gram-pozitif bakteri üremesi
- Klinik olarak şüpheli kateter ilişkili enfeksiyon varlığı
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulgusu
- MRSA, VRE veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyon
- Şiddetli mukozit varlığı (florokinolon profilaksisi alan veya seftazidimi ampirik tedavide kullanan hastalar)

2.1.7.3. Komplikasyon riski düşük olan hastalarda tedavi

Nötropenik ateş hastaları, evde uygun bakım sağlanabiliyorsa, tabletleri yutabiliyorsa, gastrointestinal emilim bozukluğu yok ise ampirik oral kombinasyon tedavisi alabilirler (41-43). Hastaların ayaktan takip edilmesindeki amaç hastanede kalış süresini azaltarak nazokomiyal enfeksiyonlardan korumaktır.

Siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit birlikte kullanımının paranteral tedavi kadar etkili olduğu görülmüştür (44). Siprofloksasin ve levofloksasin monoterapisi yetersiz Gram-pozitif bakteri etkisi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (41).

Hastalar iki-üç gün tedavi yanıtı ve ilaç yan etkileri açısından izlenir. 48 saat içinde ateş devam ediyorsa veya ateş düştükten sonra tekrar yükselirse hasta hospitalize edilir. İV antibiyotiklere başlanır ve enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra erken taburculuk düşünülebilir (44).

2.1.7.4. Tedavi süresi

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon odağı tespit edilmişse o enfeksiyon için standart süre tedavi verilir. Enfeksiyöz patoloji saptanamaz ise ECIL'e göre geniş spektrumlu antibiyoterapinin kesilmesi ve profilaksi devamı önerilir (45). IDSA ise nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mm³ olana dek tedavinin devamını önermektedir (46).

European Society for Medical Oncology (ESMO) ve IDSA kılavuzlarına göre hastanın nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mm³ ise ve artış eğilimi gösteriyorsa en az 48 saat ateşsiz olması halinde antibiyotik tedavisi kesilebilir (8).

2.1.7.5. Tedavi değişikliği

Febril nötropenik hastalar hızla kötüleşebileceği için her gün yeni belirti ve semptomlar, ateş yanıtı ve kültür sonuçları açısından değerlendirilmelidir. Tedavi değişikliği için antibiyoterapinin 72. saati beklenmelidir. Kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlenmelidir. Gram-pozitif enfeksiyon saptanamaz ise Gram-pozitif etkene yönelik tedavi 48-72 saat sonra kesilebilir (8). Nötropeni süresinin yedi günden daha uzun olması halinde hastalar invaziv mantar hastalığı açısından değerlendirilmelidir (47). Gastrointestinal ülser saptanırsa *Candida* ve herpes simpleks virüsler etken olabileceği için tedaviye flukonazol veya asiklovir eklenmelidir. Karın ağrısı, abdominal hassasiyet veya ishal gibi semptomların varlığında *C. difficile* etken olabileceği için ampirik tedavi başlanması gerekebilir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİLMESİ

Bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi ile Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 3 Eylül 2018-25 Mayıs 2022 tarihleri arasında FEN nedeniyle takip edilen 18 yaş ve üstü 748 hasta alınmıştır. Hastaların verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 24.02.2021 ve Karar No:2021-02/1045).

IDSa kılavuzuna uygun olarak;

Tek ölçüm vücut sıcaklığı $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten uzun süre vücut sıcaklığı $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ olan ve nötrofil sayısı ≤ 500 hücre/ mm^3 veya 24-48 saat içerisinde 500 hücre/ mm^3 altına düşmesi beklenen hastalar FEN olarak çalışmaya alınmıştır.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastane bilgi yönetim sistemi taranarak hastaların verileri forma kaydedilmiştir. Formda; ad-soyad, yaş, cinsiyet, altta yatan malignite, komorbid hastalıklar, 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötropeni süresi, hemoglobin, trombosit sayısı, kreatinin, kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat

aminotransferaz (AST), alkalen fosfotaz (ALP), albümin, CRP, prokalsitonin ve tam idrar tetkiki (TİT), ateş değeri, ateş süresi, mukozit varlığı kaydedilmiştir.

Tedavi öncesi ve sırasında alınan kan, idrar, kateter, balgam ve yara kültürleri hastane bilgi yönetim sistemi taranarak antibiyogram sonuçları ile birlikte forma kaydedilmiştir.

Hastaların ateş başlangıcındaki akciğer grafileri anatomik bölgeye göre sınıflandırılarak veri formuna kaydedilmiştir. Başlanan antibiyotik tedavisi, tedavi süresi, tedavi değişimi, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve mortalite durumu forma kaydedilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler, Statistical Program for Social Sciences (IBM SPSS Statistics 26.0) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilks istatistikleri ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde ölçümle belirtilen veriler için ortalama ve standart sapma; nitel değişkenler için sayı ve yüzde kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları karşılanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher Exact testi veya Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

FEN hastalarının 118'inde takip sırasında mortalite gelişirken, 630'unda mortalite gelişmemiştir. Hastalar, mortalite olan FEN grubu ve mortalite olmayan FEN grubu olarak karşılaştırılmıştır. Yaş, altta yatan malignite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Mortalite olan FEN grubunda solid organ malignitesi olanların metastaz oranı (%22,0) mortalite olmayan FEN grubuna (%15,2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=7,308$, $p=0,007$). Mortalite olan FEN grubunda (%61,0) erkek cinsiyet oranı mortalite olmayan FEN grubuna (%50,5) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=4,425$, $p=0,035$). Mortalite olan FEN grubunda (%19,5) koroner arter hastalığı (KAH) oranı mortalite olmayan FEN grubuna (%7,1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=18,338$, $p<0,001$). Mortalite olan FEN grubunda (%7,6) kronik böbrek yetmezliği (KBY) oranı mortalite olmayan FEN grubuna (%2,4) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).

Tablo 4. 1. Mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyo-demografik özellikler

	Mortalite olan FEN grubu (N=118)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=630)	İstatistik	
			χ^2 veya U	p
Yaş, ort. (SS)	51,6 (16,8)	50,5 (16,3)	3601,0 ¹	0,590
Cinsiyet, n (%)			4,425 ²	0,035
Kadın	46 (%39,0)	312 (%49,5)		
Erkek	72 (%61,0)	318 (%50,5)		
Malignite, n (%)			0,124 ²	0,724
Hematolojik	81 (%68,6)	422 (%67,0)		
Solid organ	37 (%31,4)	208 (%33,0)		
Metastazı olan	26 (%22,0)	96 (%15,2)	7,308 ²	0,007
Metastazı olmayan	11 (%9,3)	112 (%17,7)		
Komorbidite, n (%)			0,753 ²	0,386
Var	49 (%41,5)	235 (%37,3)		
DM	31 (%26,3)	143 (%22,7)	0,711 ²	0,399
HT	25 (%21,2)	150 (%23,8)	0,382 ²	0,537
KAH	23 (%19,5)	45 (%7,1)	18,338 ²	<0,001
KBY	9 (%7,6)	15 (%2,4)	- ³	0,007
KOAH	5 (%4,2)	20 (%3,2)	- ³	0,575
Yok	69 (%58,5)	395 (%62,7)		

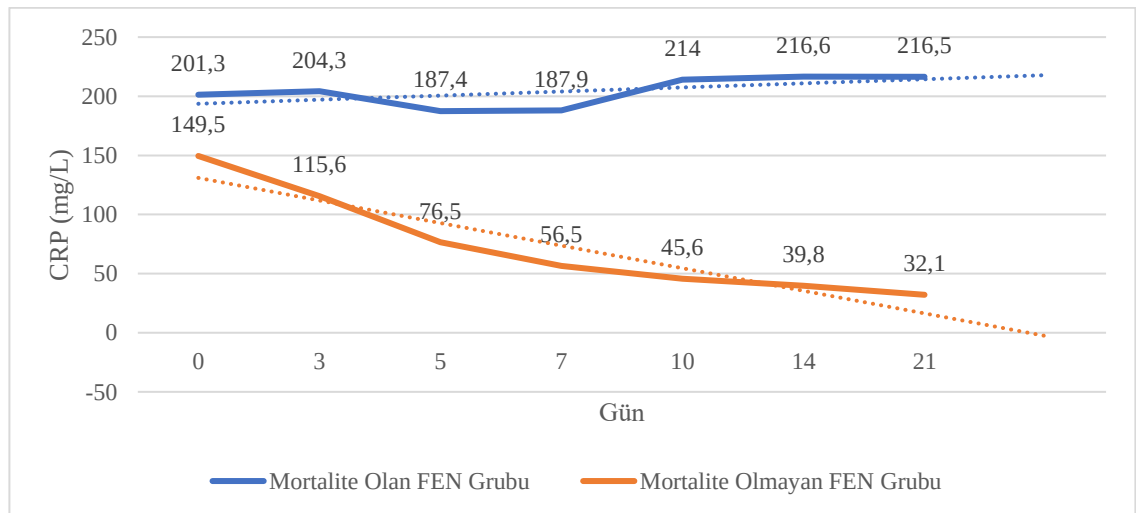
¹Mann-Whitney U, ²Pearson Ki-Kare, ³Fisher Exact Test

Mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

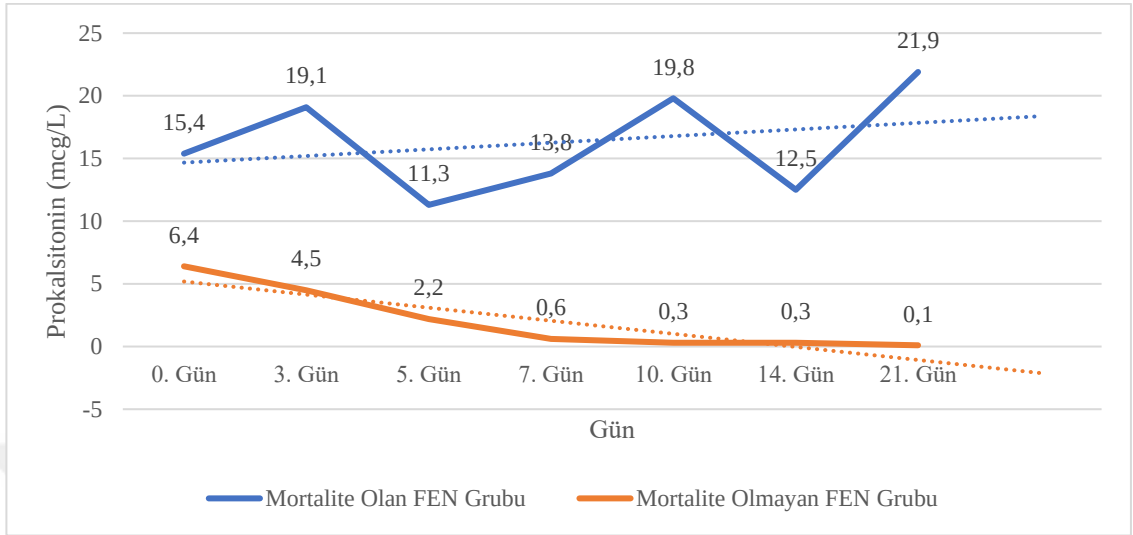
Tablo 4. 2. Gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP(mg/L)				
0. gün (n=118-630)	201,3 (118,5)	149,5 (89,9)	27548,5	<0,001
3. gün (n=103-622)	204,3 (108,8)	115,6 (83,4)	16291,5	<0,001
5. gün (n=87-543)	187,4 (72,4)	76,5 (72,4)	8748,0	<0,001
7. gün (n=75-462)	187,9 (106,0)	56,5 (63,8)	4752,0	<0,001
10. gün (n=60-333)	214,0 (121,0)	45,6 (60,0)	1862,5	<0,001
14. gün (n=43-175)	216,6 (121,6)	39,8 (55,6)	491,0	<0,001
21. gün (n=25-32)	216,5 (80,7)	32,1 (30,3)	6,0	<0,001
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=106-489)	15,4 (25,7)	6,4 (15,0)	17817,0	<0,001
3. gün (n=77-409)	19,1 (32,2)	4,5 (12,5)	8236,5	<0,001
5. gün (n=68-339)	11,3 (21,6)	2,2 (7,7)	5698,5	<0,001
7. gün (n=59-293)	13,8 (25,0)	0,6 (1,5)	3160,5	<0,001
10. gün (n=45-187)	19,8 (42,5)	0,3 (1,1)	889,5	<0,001
14. gün (n=37-112)	12,5 (20,9)	0,3 (1,3)	173,0	<0,001
21. gün (n=22-19)	21,9 (26,3)	0,1 (0,1)	0,0	<0,001

¹Mann-Whitney U



Şekil 4. 1. Gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. 2. Gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Mortalite olan FEN grubunda 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan beyaz küre sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,050$). Sıfıncı günde bakılan beyaz küre sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,997$).

Mortalite olan FEN grubunda 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan nötrofil sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,010$). Sıfıncı günde bakılan nötrofil sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,398$). Mortalite olan FEN grubunda 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde bakılan hemoglobin değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,050$). Sıfıncı ve 21. günde bakılan hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan trombosit sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4. 3. Gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
Beyaz küre sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=118-630)	618,5 (666,0)	579,6 (559,9)	37162,0	0,997
3. gün (n=104-629)	1052,3 (2370,4)	3285,5 (5094,1)	19183,0	<0,001
5. gün (n=88-558)	2527,7 (7190,9)	4885,6 (6539,1)	12074,5	<0,001
7. gün (n=76-469)	2068,7 (4347,6)	4821,6 (5515,8)	8347,0	<0,001
10. gün (n=60-336)	2330,5 (4324,1)	4896,8 (5098,0)	4532,0	<0,001
14. gün (n=43-179)	2647,8 (5642,8)	4405 (4342,8)	1703,0	<0,001
21. gün (n=26-32)	4246,2 (6792,9)	4413,8 (3194,5)	271,0	0,023
Nötrofil sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=118-630)	150,6 (174,0)	136,9 (165,3)	35373,5	0,398
3. gün (n=104-629)	545,4 (1897,3)	2282,6 (4082,4)	18484,0	<0,001
5. gün (n=88-558)	1788,5 (6303,9)	3601,5 (5431,8)	11862,5	<0,001
7. gün (n=76-469)	1314,7 (3401,2)	3510,6 (4703,4)	8070,5	<0,001
10. gün (n=60-336)	1334,0 (3264,5)	3469,1 (4378,3)	4023,0	<0,001
14. gün (n=43-179)	1795,8 (4946,4)	3079,3 (3493,3)	1645,5	<0,001
21. gün (n=26-32)	2739,6 (5352,5)	2708,1 (2486,9)	247,0	0,008
Hemoglobin (g/dL)				
0. gün (n=118-630)	8,6 (1,7)	9,0 (4,1)	34683,5	0,248
3. gün (n=104-629)	9,4 (9,0)	9,0 (4,0)	26864,0	0,003
5. gün (n=88-558)	8,7 (1,4)	9,2 (3,6)	21129,0	0,037
7. gün (n=76-469)	8,5 (1,5)	9,0 (1,1)	13531,5	0,001
10. gün (n=60-336)	8,4 (1,6)	9,1 (1,1)	7158,5	0,001
14. gün (n=43-179)	8,5 (1,5)	9,0 (1,0)	2774,0	0,005
21. gün (n=26-32)	8,7 (1,9)	8,8 (0,7)	368,5	0,457
Trombosit sayısı (hücre/uLx10³)				
0. gün (n=118-630)	36,9 (34,0)	64,8 (73,8)	27925,5	<0,001
3. gün (n=104-629)	29,3 (28,4)	68,1 (76,1)	19217,5	<0,001
5. gün (n=88-558)	30,5 (43,9)	74,2 (85,0)	12782,0	<0,001
7. gün (n=76-469)	35,9 (58,4)	85,9 (92,9)	8642,0	<0,001
10. gün (n=60-336)	45,9 (92,4)	116,1 (123,1)	4366,5	<0,001
14. gün (n=43-179)	45,0 (100,1)	135,2 (100,1)	1494,0	<0,001
21. gün (n=26-32)	75,8 (114,1)	196,0 (236,3)	190,0	<0,001

¹Mann Whitney U

Mortalite olan FEN grubunda ateş değerleri (U=20923,0, p<0,001), ateş süresi (U=12421,5, p<0,001) ve nötropeni süresi (U=22433,5, p<0,001) mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (U=36902,0, p=0,900). Mortalite olan FEN grubunda son üç ayda antibiyotik kullanımı (%78) mortalite olmayan FEN grubuna (%45,4) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=42,174$, p<0,001).

Tablo 4. 4. Grupların ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
			χ^2 veya U	p
Ateş değeri ($^{\circ}\text{C}$), ort. (SS)	39,1 (0,4)	38,7 (0,3)	20923,0 ¹	<0,001
Ateşin süresi (gün), ort. (SS)	6,7 (5,7)	2,2 (1,6)	12421,5 ¹	<0,001
Nötropeni süresi,ort. (SS)	9,0 (7,4)	4,4 (3,8)	22433,5 ¹	<0,001
Tedavi süresi, ort. (SS)	11,4 (7,9)	10,4 (4,8)	36902,0 ¹	0,900
Son üç ayda antibiyotik kullanımı, n (%)			42,174 ²	<0,001
Var	92 (%78)	286 (%45,4)		
Yok	26 (%22)	344 (%54,6)		

¹Mann Whitney U ²Pearson Ki-Kare

TİT'de piyüri varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=0,695$, p=0,404). Mortalite olan FEN grubunda mukozit varlığı (%17,8) mortalite olmayan FEN grubuna (%11,3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=3,925$, p=0,048).

Tablo 4. 5. Grupların TİT’de piyüri ve gastrointestinal sistemde mukozit varlığı açısından karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
TİT’de piyüri			0,695	0,404
Var	8 (%6,8)	31 (%4,9)		
Yok	110 (%93,2)	599 (%95,1)		
Mukozit			3,925	0,048
Var	21 (%17,8)	71 (%11,3)		
Yok	97 (%82,2)	559 (%88,7)		

¹Pearson Ki-Kare

Mortalite olan FEN grubunda akciğer grafisinde infiltrasyon oranları (%62,7) mortalite olmayan FEN grubuna (%9,4) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=232,192$, p <0,001). İnfiltrasyon tipleri açısından gruplar karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda interstisyel (%5,1), unilateral yamalı (%13,6) ve bilateral yamalı (%38,1) görünümünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. 6. Grupların akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
Akciğer grafisinde infiltrasyon			232,192	<0,001
İnfiltrasyon yok	44 (%37,3)	571 (%90,6)		
İnfiltrasyon var	74 (%62,7)	59 (%9,4)		
Lober	7 (%5,9)	19 (%3,0)		
İnterstisyel	6 (%5,1)	6 (%1,0)		
Unilateral yamalı	16 (%13,6)	20 (%3,2)		
Bilateral yamalı	45 (%38,1)	14 (%2,2)		

¹Pearson Ki-Kare

Mortalite olan FEN grubunda kan kültüründe üreme oranları (%55,9) mortalite olmayan FEN grubuna (%32,9) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=228,333$, $p < 0,001$). Mortalite olan FEN grubunda kateter kültüründe üreme oranları (%32,7) mortalite olmayan FEN grubuna (%13,5) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=8,121$, $p=0,004$). Mortalite olan FEN grubunda idrar kültüründe üreme oranları (%16,9) mortalite olmayan FEN grubuna (%13,5) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=4,597$, $p=0,032$). Mortalite olan FEN grubunda balgam kültüründe üreme oranları (%28,0) mortalite olmayan FEN grubuna (%2,4) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=108,333$, $p < 0,001$). Yara kültüründe üreme oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=1,863$, $p=0,172$).

Tablo 4. 7. Grupların kültür materyalleri açısından karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
Kan kültüründe üreme			228,333	<0,001
Var	66 (%55,9)	207 (%32,9)		
Yok	52 (%44,1)	422 (%67,1)		
Kateter kültüründe üreme			8,121	0,004
Var	28 (%32,7)	85 (%13,5)		
Yok	90 (%76,3)	545 (%86,5)		
İdrar kültüründe üreme			4,597	0,032
Var	20 (%16,9)	85 (%13,5)		
Yok	98 (%83,1)	545 (%86,5)		
Balgam kültüründe üreme			108,333	<0,001
Var	33 (%28,0)	15 (%2,4)		
Yok	85 (%72,0)	615 (%97,6)		
Yara kültüründe üreme			1,863	0,172
Var	7 (%5,9)	21 (%3,3)		
Yok	111 (%94,1)	609 (%96,7)		

¹Pearson Ki-Kare

Hastalar kan kültüründe üreme olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5., 10. ve 14. günlerde bakılan CRP değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p < 0,050$); 7. ve 21. günde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,050$). Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 7. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p < 0,050$); 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,050$).

Tablo 4. 8. Grupların kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Kan kültürü	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=475-273)	175,5 (90,5)	147,5 (98,9)	50689,0	<0,001
3. gün (n=461-264)	157,0 (98,4)	111,7 (85,2)	43194,5	<0,001
5. gün (n=385-245)	110,5 (95,3)	79,9 (80,2)	36285,5	<0,001
7. gün (n=306-231)	77,5 (84,9)	72,7 (83,8)	32637,5	0,129
10. gün (n=205-188)	66,0 (96,5)	76,2 (92,6)	16929,5	0,037
14. gün (n=109-109)	66,1 (99,3)	83,2 (103,5)	4873,0	0,022
21. gün (n=29-28)	123,8 (115,2)	102,3 (103,1)	373,0	0,598
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=354-241)	13,5 (22,8)	4,3 (11,8)	25694,5	<0,001
3. gün (n=281-205)	11,0 (23,5)	3,7 (11,6)	17285,0	<0,001
5. gün (n=236-171)	5,2 (13,7)	2,6 (10,0)	14445,5	<0,001
7. gün (n=188-164)	4,2 (15,1)	1,6 (6,4)	12232,0	0,001
10. gün (n=118-114)	6,2 (27,1)	2,1 (9,0)	6470,5	0,617
14. gün (n=72-77)	2,9 (9,1)	3,8 (13,9)	2516,5	0,332
21. gün (n=19-22)	19,4 (27,7)	3,0 (5,1)	133,0	0,047

¹Mann Whitney U

Kan kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *P. aeruginosa* (%13,6), *A. baumannii* (%9,1), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%6,1), *Enterococcus faecium* (%4,5) ve *C. Albicans* (%4,5) oranları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=51,334$, $p<0,001$).

Tablo 4. 9. Mortalite grupları arasındaki kan kültüründe üreyen patojenler

Kan kültürü	Mortalite olan FEN grubu (N=66)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=207)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	23 (%34,8)	100 (%48,3)	51,334	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	14 (%21,2)	29 (%14,0)		
<i>P. aeruginosa</i>	9 (%13,6)	6 (%2,9)		
<i>A. baumannii</i>	6 (%9,1)	2 (%1,0)		
<i>S. maltophilia</i>	0 (%0,0)	1 (%1,5)		
KNS	4 (%6,1)	53 (%25,6)		
<i>S. aureus</i>	2 (%3,0)	6 (%2,9)		
<i>E. faecium</i>	3 (%4,5)	1 (%0,5)		
<i>S. pyogenes</i>	0 (%0,0)	1 (%0,5)		
<i>C. albicans</i>	3 (%4,5)	0 (%0,0)		
<i>C. krusei</i>	1 (%1,5)	1 (%0,5)		
<i>Burkholderia cepacia</i>	0 (%0,0)	1 (%0,5)		
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (%0,0)	6 (%2,9)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Mortalite olan FEN grubunda kan kültüründe en az bir antibiyotiğe dirençli mikroorganizma varlığı (%62,1), mortalite olmayan FEN grubuna (%47,8) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=4,093$, $p=0,043$).

Tablo 4. 10. Kan kültüründe dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN Grubu	Mortalite Olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2)¹	p
Kan kültüründe direnç			4,093	0,043
Var	41 (%62,1)	99 (%47,8)		
Yok	25 (%37,9)	108 (%52,2)		

¹Pearson Ki-Kare

Hastalar kateter kültüründe üreme olanlar ve olmayanlar olarak ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kateter kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 14. günlerde bakılan CRP değerleri kateter kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p < 0,050$); 7., 10. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,050$). Kateter kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3. ve 5. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kateter kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$); 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,050$).

Tablo 4. 11. Gruplar arasında kateter kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Kateter kültürü	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=113-635)	184,9 (94,1)	152,9 (96,5)	27854,0	<0,001
3. gün (n=110-615)	168,5 (113,0)	121,0 (86,8)	25395,0	<0,001
5. gün (n=107-523)	122,3 (109,2)	85,5 (81,2)	22018,0	0,001
7. gün (n=100-437)	83,2 (88,9)	72,8 (83,1)	20061,0	0,201
10. gün (n=81-312)	75,0 (104,1)	70,3 (91,9)	12425,5	0,817
14. gün (n=49-169)	62,0 (102,7)	78,3 (101,2)	3350,0	0,042
21. gün (n=11-46)	135,6 (105,0)	107,6 (110,0)	193,0	0,225
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=105-409)	15,5 (24,9)	6,4 (15,3)	16099,5	<0,001
3. gün (n=90-396)	13,0 (26,7)	5,4 (15,0)	12336,0	<0,001
5. gün (n=75-332)	7,4 (18,4)	2,8 (9,5)	8787,5	<0,001
7. gün (n=68-284)	5,5 (19,0)	2,2 (8,6)	8195,5	0,053
10. gün (n=45-187)	10,2 (39,9)	2,7 (10,7)	4067,5	0,729
14. gün (n=29-120)	2,6 (7,9)	3,5 (12,3)	1484,0	0,219
21. gün (n=8-33)	15,5 (20,0)	10,9 (22,6)	85,0	0,122

¹Mann Whitney U

Kateter kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *P. aeruginosa* (%14,3) ve *A. baumannii* (%7,1) oranları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KNS (%22,4) oranları mortalite olmayan FEN grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($\chi^2=32,882$, $p<0,001$).

Tablo 4. 12. Mortalite grupları arasındaki kateter kültüründe üreyen patojenler

Kateter kültürü	Mortalite olan FEN grubu (N=28)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=85)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	9 (%32,1)	43 (%50,6)	32,882	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	9 (%32,1)	16 (%18,8)		
<i>P. aeruginosa</i>	4 (%14,3)	0 (%0,0)		
<i>A. baumannii</i>	2 (%7,1)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	19 (%22,4)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%1,2)		
<i>E. faecium</i>	2 (%7,1)	1 (%1,2)		
<i>C. albicans</i>	1 (%3,6)	0 (%0,0)		
<i>C. krusei</i>	1 (%3,6)	1 (%1,2)		
<i>E. cloacae</i>	0 (%0,0)	4 (%4,7)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Mortalite olmayan FEN grubunda idrar kültüründe *E. coli* (%45,3) oranları mortalite olan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=4,093$, p=0,043). İdrar kültüründe üreyen diğer patojenler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,050).

Tablo 4. 13. Mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler

İdrar kültürü	Mortalite olan FEN grubu (N=20)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=64)	İstatistik	
	n (%)		χ^2	p
<i>E. coli</i>	4 (%20)	29 (%45,3)	4,093 ¹	0,043
<i>K. pneumoniae</i>	5 (%25)	10 (%15,6)	-	>0,050
<i>P. aeruginosa</i>	0 (%0,0)	2 (%3,1)		
<i>A. baumannii</i>	1 (%5,0)	0 (%0,0)		
<i>S. maltophilia</i>	1 (%5,0)	0 (%0,0)		
<i>Proteus spp.</i>	0 (%0,0)	5 (%3,0)		
KNS	0 (%0,0)	2 (%3,1)		
<i>S. aureus</i>	1 (%5,0)	2 (%3,1)		
<i>E. faecalis</i>	3 (%15,0)	9 (%14,1)		
<i>E. faecium</i>	3 (%15,0)	9 (%14,1)		
<i>S. pyogenes</i>	0 (%0,0)	1 (%1,6)		
<i>C. albicans</i>	2 (%10,0)	3 (%4,7)		
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	0 (%0,0)	1 (%1,6)		

¹Pearson Ki-Kare

Balgam kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *A. baumannii* (%27,3) oranı mortalite olmayan FEN grubuna (%0,0) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, mortalite olmayan FEN grubunda *E. coli* oranı (%33,3) mortalite olan FEN grubuna (%6,1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=22,400$, $p=0,005$).

Tablo 4. 14. Mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler

Balgam kültürü	Mortalite olan FEN grubu (N=33)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=15)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	2 (%6,1)	5 (%33,3)	22,400	0,005
<i>K. pneumoniae</i>	6 (%18,2)	3 (%20,0)		
<i>P. aeruginosa</i>	5 (%15,2)	0 (%0,0)		
<i>A. baumannii</i>	9 (%27,3)	0 (%0,0)		
<i>S. maltophilia</i>	2 (%6,1)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	1 (%6,7)		
<i>S. aureus</i>	1 (%3,0)	1 (%6,7)		
<i>E. faecalis</i>	1 (%3,0)	0 (%0,0)		
<i>E. faecium</i>	1 (%3,0)	1 (%6,7)		
<i>C. albicans</i>	3 (%9,1)	1 (%6,7)		
<i>C. krusei</i>	3 (%9,1)	0 (%0,0)		
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	1 (%3,0)	0 (%0,0)		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0 (%0,0)	1 (%6,7)		
<i>Serratia marcescens</i>	0 (%0,0)	1 (%6,7)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Yara kültüründe üreyen patojenler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=14,667$, p=0,101).

Tablo 4. 15. Mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler

Yara kültürü	Mortalite olan FEN grubu (N=7)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=21)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	3 (%42,9)	3 (%14,3)	14,667	0,101
<i>K. pneumoniae</i>	0 (%0,0)	3 (%14,3)		
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%14,3)	1 (%4,8)		
<i>Proteus</i> spp.	1 (%14,3)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	6 (%28,6)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%4,8)		
<i>E. faecalis</i>	1 (%14,3)	0 (%0,0)		
<i>E. faecium</i>	0 (%0,0)	3 (%14,3)		
<i>S. pyogenes</i>	0 (%0,0)	3 (%14,3)		
<i>A. fumigatus</i>	1 (%14,3)	1 (%4,8)		

¹Fisher Freeman Halton Test

4.2. SOLİD ORGAN TÜMÖRLÜ OLGULARDA MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Solid organ tümörlü FEN grubundaki 245 hastanın 37’de mortalite gelişirken, 208’de mortalite gelişmemiştir. Mortalite olan FEN grubu ve mortalite olmayan FEN grubu olarak hastalar karşılaştırılmıştır. Yaş, komorbidite varlığı, DM, HT, KBY ve KOAH açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mortalite olan FEN grubunda (%62,2) erkek cinsiyet mortalite olmayan FEN grubuna (%41,8) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=5,251$, $p=0,022$). KAH oranı mortalite olmayan FEN grubuna (%6,7) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=14,644$, $p<0,001$).

Tablo 4. 16. Solid organ tümörlü mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyo-demografik özellikler

	Mortalite olan FEN grubu (N=37)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=208)	İstatistik	
			χ^2 veya U	p
Yaş , ort. (SS)	60,0 (%12,1)	56 (14,2)	3344,5 ¹	0,205
Cinsiyet , n (%)			5,251 ²	0,022
Kadın	14 (%37,8)	121 (%58,2)		
Erkek	23 (%62,2)	87 (%41,8)		
Komorbidite , n (%)			1,414 ²	0,234
Var	19 (%51,4)	85 (%40,9)		
DM	9 (%24,3)	36 (%17,3)	1,031 ²	0,310
HT	10 (%27)	59 (%28,4)	0,028 ²	0,868
KAH	10 (%27)	14 (%6,7)	14,644 ²	<0,001
KBY	3 (%8,1)	6 (%2,9)	0,451 ²	0,502
KOAH	1 (%2,7)	11 (%5,3)	2,422 ²	0,120
Yok	18 (%48,6)	123 (%59,1)		

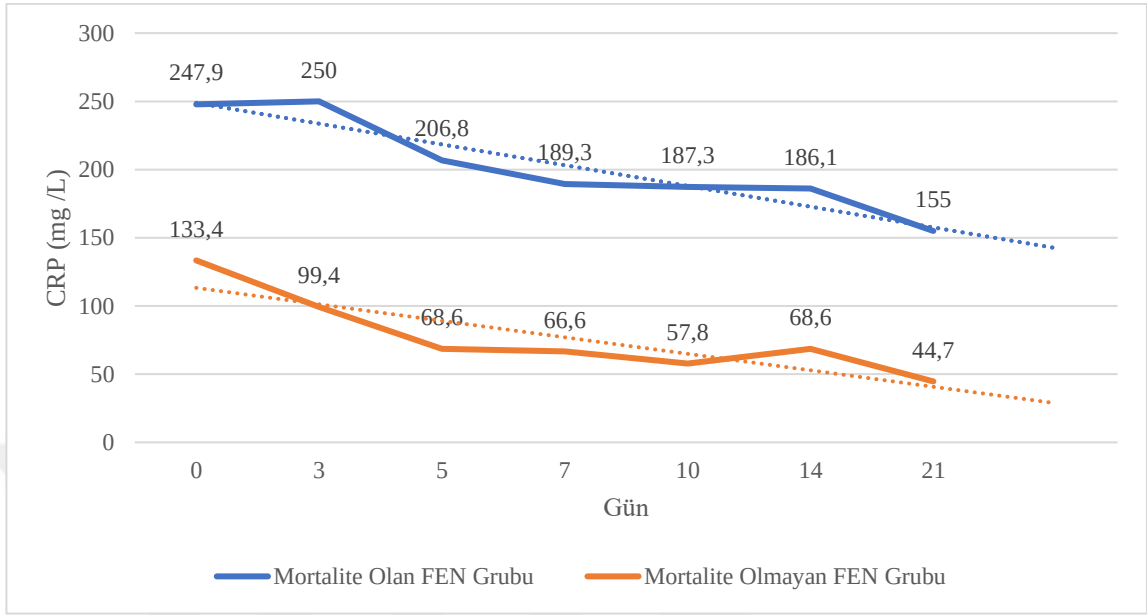
¹Mann-Whitney U ²Pearson Ki-Kare

Mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,050$). Mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,010$), gruplar arasında 21. günde bakılan prokalsitonin değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,050$).

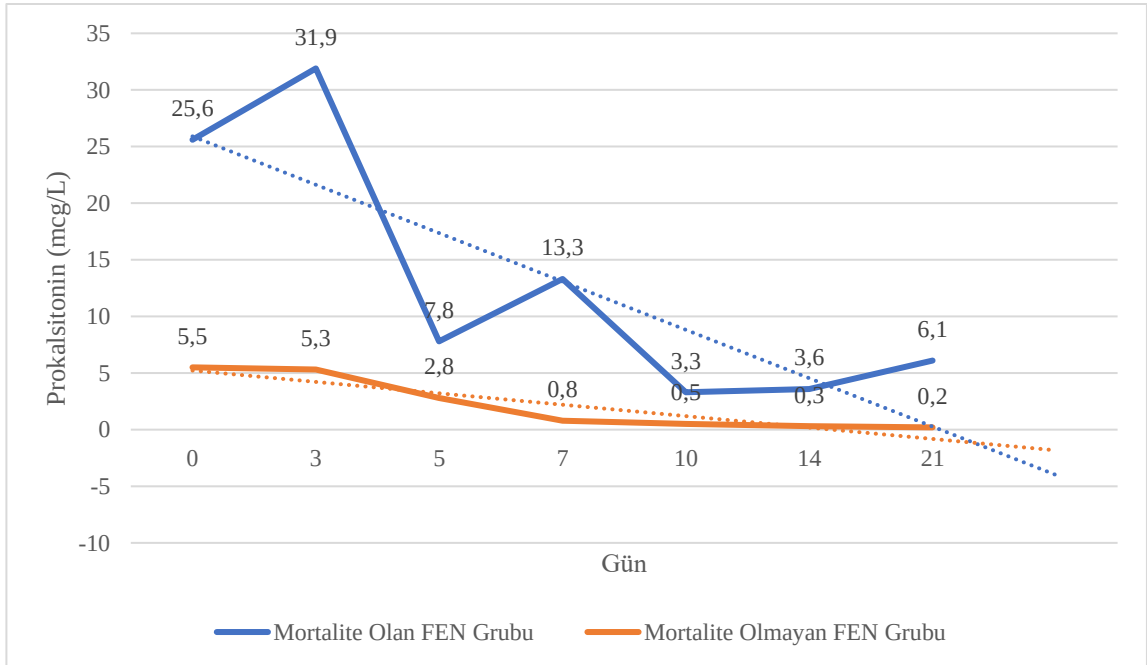
Tablo 4. 17. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=37-208)	247,9 (134,0)	133,4 (96,0)	1826,0	<0,001
3. gün (n=27-201)	250,0 (115,2)	99,4 (77,5)	696,0	<0,001
5. gün (n=19-131)	206,8 (107,3)	68,6 (53,8)	276,5	<0,001
7. gün (n=13-84)	189,3 (64,0)	66,6 (56,7)	96,0	<0,001
10. gün (n=11-57)	187,3(78,1)	57,8 (50,8)	48,5	<0,001
14. gün (n=8-29)	186,1 (137,7)	68,6 (58,1)	51,0	0,016
21. gün (n=5-4)	155,0 (70,6)	44,7 (24,1)	0,0	0,014
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=30-105)	25,6 (25,3)	5,5 (15,2)	516,5	<0,001
3. gün (n=20-83)	31,9 (35,2)	5,3 (15,4)	187,0	<0,001
5. gün (n=10-67)	7,8 (7,6)	2,8 (11,2)	110,5	0,001
7. gün (n=9-47)	13,3 (16,3)	0,8 (1,5)	58,0	0,001
10. gün (n=5-26)	3,3 (4,7)	0,5 (0,8)	16,0	0,008
14. gün (n=7-16)	3,6 (5,7)	0,3 (0,4)	14,0	0,005
21. gün (n=3-3)	6,1 (7,6)	0,2 (0,1)	0,0	0,050

¹Mann-Whitney U



Şekil 4. 3. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. 4. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 7. günlerde bakılan beyaz küre sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,050$); 10., 14. ve 21. günlerde bakılan beyaz küre sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 7. günlerde bakılan nötrofil sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,050$); 10., 14. ve 21. günlerde bakılan nötrofil sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda 0. ve 3. günlerde bakılan hemoglobin değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p<0,010$); 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7. ve 10. günlerde bakılan trombosit sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,050$).

Tablo 4. 18. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
Beyaz küre sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=37-208)	689,7 (605,9)	940,1 (525,8)	2667,5	0,003
3. gün (n=28-207)	2214,6 (3981,5)	6976,2 (6780,4)	1081,0	<0,001
5. gün (n=19-145)	6247,9 (12485,0)	10788,3 (8819,7)	577,0	0,001
7. gün (n=14-87)	5532,1 (6474,1)	8727,4 (5926,8)	352,0	0,012
10. gün (n=11-58)	6840,9 (6769,3)	7808,1 (4960,3)	262,0	0,350
14. gün (n=8-30)	7963,7 (7263,5)	7347,3 (4588,8)	111,0	0,747
21. gün (n=5-4)	11860,0 (10515,5)	7122,5 (537,8)	7,0	0,462
Nötrofil sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=37-208)	184,8 (187,2)	227,6 (166,9)	3119,5	0,067
3. gün (n=28-207)	1541,8 (3413,6)	5128,4 (5529,9)	1111,5	<0,001
5. gün (n=19-145)	5366,8 (11742,5)	8387,8 (7409,2)	603,5	0,001
7. gün (n=14-87)	4290,7 (5339,4)	6507,9 (4884,8)	384,5	0,027
10. gün (n=11-58)	4142,0 (5650,3)	5786,4 (4375,6)	182,0	0,061
14. gün (n=8-30)	5113,8 (6395,8)	5692,0 (3810,5)	91,0	0,299
21. gün (n=5-4)	9432,0 (8716,1)	5207,5 (740,1)	4,0	0,142
Hemoglobin (g/dL)				
0. gün (n=37-208)	9,3 (1,8)	10,5 (6,6)	3014,0	0,036
3. gün (n=28-207)	8,7 (1,3)	9,6 (1,5)	1942,0	0,005
5. gün (n=19-145)	9,2 (1,4)	9,7 (1,3)	1130,0	0,218
7. gün (n=14-87)	9,7 (1,4)	9,7 (1,1)	606,5	0,980
10. gün (n=11-58)	9,1 (1,3)	9,6 (1,2)	253,0	0,279
14. gün (n=8-30)	9,0 (1,2)	9,4 (1,2)	102,0	0,518
21. gün (n=5-4)	9,6 (1,0)	9,0 (1,0)	6,0	0,327
Trombosit sayısı (hücre/uLx10³)				
0. gün (n=37-208)	64,0 (66,7)	116,3 (81,8)	2182,5	<0,001
3. gün (n=28-207)	42,3 (36,0)	117,8 (81,9)	1035,5	<0,001
5. gün (n=19-145)	55,2 (78,8)	119,9 (90,2)	642,5	0,001
7. gün (n=14-87)	79,4 (10,1)	128,0 (96,1)	356,0	0,013
10. gün (n=11-58)	108,1 (154,1)	162,4 (120,8)	187,5	0,031
14. gün (n=8-30)	161,6 (200,1)	200,3 (147,9)	87,0	0,237
21. gün (n=5-4)	222,0 (185,4)	463,5 (269,3)	6,0	0,327

¹Mann Whitney U

Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda ateş değerleri (U=2145,5, p<0,001), ateş süresi (U=1824,5, p<0,001) ve nötropeni süresi (U=2294,5, p<0,001) mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (U=3140,0, p=0,072). Mortalite olan FEN grubunda son üç ayda antibiyotik kullanımı (%78,4) mortalite olmayan FEN grubuna (%46,6) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=12,672$, p<0,001).

Tablo 4. 19. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
			χ^2 veya U	p
Ateş değeri (°C), ort. (SS)	39,0 (0,4)	38,7 (0,3)	2145,5 ¹	<0,001
Ateşin süresi (gün), ort. (SS)	4,0 (4,0)	2,0 (1,7)	1824,5 ¹	<0,001
Nötropeni süresi, ort. (SS)	4,2 (4,5)	2,0 (1,5)	2294,5 ¹	<0,001
Tedavi süresi, ort. (SS)	7,7 (7,4)	7,5 (4,2)	3140,0 ¹	0,072
Son üç ayda antibiyotik kullanımı, n (%)			12,672 ²	< 0,001
Var	29 (%78,4)	97 (%46,6)		
Yok	8 (%21,6)	111 (%53,4)		

¹Mann Whitney U ²Pearson Ki-Kare

Solid organ tümörlü FEN hastalarında TİT’de piyüri ($\chi^2=0,187$, p=0,665) ve gastrointestinal sistemde mukozit varlığı ($\chi^2=3,170$, p=0,075) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 20. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında TİT’de piyüri ve gastrointestinal sistemde mukozit varlığı açısından karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
TİT’de piyüri			0,187	0,665
Var	5 (%13,5)	23 (%11,1)		
Yok	32 (%86,5)	185 (%88,9)		
Mukozit			3,170	0,075
Var	7 (%18,9)	19 (%9,1)		
Yok	30 (%81,1)	189 (%90,9)		

¹Pearson Ki-Kare

Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda akciğer grafisinde infiltrasyon oranları (%62,2) mortalite olmayan FEN grubuna (%8,2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=76,272$, $p<0,001$). İnfiltrasyon tipleri açısından gruplar karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda unilateral yamalı (%18,9) ve bilateral yamalı (%37,8) görünümünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. 21. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
Akciğer grafisinde infiltrasyon			76,272	<0,001
İnfiltrasyon yok	14 (%37,8)	191 (%91,8)		
İnfiltrasyon var	23 (%62,2)	17 (%8,2)		
Lober	0 (%0,0)	7 (%3,4)		
İnterstitiyel	2 (%5,4)	3 (%1,4)		
Unilateral yamalı	7 (%18,9)	7 (%3,4)		
Bilateral yamalı	14 (%37,8)	0 (%0,0)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda kan kültürlerinde üreme oranı (%45,9) mortalite olmayan FEN grubuna (%16,3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=16,697$, $p<0,001$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda kateter kültüründe üreme oranı (%18,9) mortalite olmayan FEN grubuna göre (%1,0) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=28,626$, $p<0,001$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda balgam kültüründe üreme oranı (%32,4) mortalite olmayan FEN grubuna (%13,9) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=37,100$, $p<0,001$). Solid organ tümörlü mortalite olan FEN grubunda yara kültüründe üreme oranı (%8,1) mortalite olmayan FEN grubuna (%1,0) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=8,025$, $p=0,005$). İdrar kültüründe üreme oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2= 0,264$, $p=0,607$).

Tablo 4. 22. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kültür materyalleri açısından karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
Kan kültüründe üreme			16,697	<0,001
Var	17 (%45,9)	34 (%16,3)		
Yok	20 (%54,1)	174 (%83,7)		
Kateter kültüründe üreme			28,626	<0,001
Var	7 (%18,9)	2 (%1,0)		
Yok	30 (%81,1)	206 (%99,0)		
İdrar kültüründe üreme			0,264	0,607
Var	4 (%10,8)	29 (%13,9)		
Yok	33 (%89,2)	179 (%86,1)		
Balgam kültüründe üreme			37,100	<0,001
Var	12 (%32,4)	7 (%3,4)		
Yok	25 (%67,6)	201 (%96,6)		
Yara kültüründe üreme			8,025	0,005
Var	3 (%8,1)	2 (%1,0)		
Yok	34 (%91,9)	206 (%99)		

¹Pearson Ki-Kare

Solid organ tümörlü hastalar kan kültüründe üreme olanlar ve olmayanlar olarak ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 7. günlerde bakılan CRP değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,050$). Onuncu, 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3. ve 5. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,050$); 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 4. 23. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Solid organ tümörü (Kan kültürü)	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=51-194)	201,9 (99,6)	137,3 (109,2)	2970,5	<0,001
3. gün (n=45-183)	173,3 (104,3)	103,5 (88,7)	2343,0	<0,001
5. gün (n=32-118)	127,6 (83,5)	74,8 (72,5)	1039,0	<0,001
7. gün (n=26-71)	99,4 (61,1)	77,0 (74,0)	662,5	0,034
10. gün (n=20-48)	65,3 (52,0)	84,4 (80,3)	453,0	0,716
14. gün (n=13-24)	95,5 (122,9)	93,5 (75,8)	132,0	0,445
21. gün (n=3-6)	110,7 (82,5)	103,7 (83,6)	8,0	0,796
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=33-102)	21,7 (26,6)	6,2 (15,2)	829,5	<0,001
3. gün (n=23-80)	19,1 (31,5)	8,0 (19,6)	470,0	<0,001
5. gün (n=16-61)	3,5 (5,2)	3,4 (12,0)	318,5	0,033
7. gün (n=17-39)	3,6 (11,0)	2,4 (6,3)	278,5	0,345
10. gün (n=9-22)	0,4 (0,5)	1,2 (2,5)	83,5	0,500
14. gün (n=10-13)	1,8 (4,8)	0,9 (1,9)	46,5	0,251
21. gün (n=3-3)	1,2 (1,5)	5,1 (8,5)	4,0	0,827

¹Mann Whitney U

Solid organ tümörlü hastalarda kan kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *A. baumannii* (%11,8) ve *C. albicans* (%11,8) oranları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=17,191$, $p<0,010$).

Tablo 4. 24. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kan kültüründe üreyen patojenler

Solid organ tümörü (Kan kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=17)	Mortalite olmayan FEN grubu (N= 34)	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
<i>E. coli</i>	6 (%35,3)	7 (%20,6)	17,191	0,007
<i>K. pneumoniae</i>	3 (%17,6)	4 (%11,8)		
<i>P. aeruginosa</i>	2 (%11,8)	3 (%8,8)		
<i>A. baumannii</i>	2 (%11,8)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	13 (%38,2)		
<i>S. aureus</i>	2 (%11,8)	5 (%14,7)		
<i>E. faecium</i>	0 (%0,0)	1 (%2,9)		
<i>C. albicans</i>	2 (%11,8)	0 (%0,0)		
<i>B. cepacia</i>	0 (%0,0)	1 (%2,9)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Solid organ tümörlü hastalarda kan kültüründe üreyen dirençli mikroorganizma varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=1,138$, $p=0,286$).

Tablo 4. 25. Solid organ tümörlü olgularda kan kültüründe üreyen dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması

Solid organ tümörü	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
Kan Kültüründe Direnç			1,138	0,286
Var	7 (%41,2)	9 (%26,5)		
Yok	10 (%58,8)	25 (%73,5)		

¹Pearson Ki-Kare

Solid organ tümörlü hastalar, kateter kültüründe üreme olanlar ve kan kültüründe üreme olmayanlar olarak ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 7. günlerde bakılan CRP değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,050$); 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0. ve 3. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,050$); 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 4. 26. Solid organ tümörlü olgularda gruplar arasında kateter kültüründe üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Solid organ tümörü (Kateter kültürü)	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=9-236)	245,9 (70,3)	147,1 (110,0)	418,5	0,002
3. gün (n=8-220)	253,8 (146,0)	112,3 (90,2)	360,5	0,005
5. gün (n=7-143)	188,1 (119,4)	81,1 (72,2)	182,0	0,005
7. gün (n=6-91)	152,8 (57,8)	78,4 (69,8)	104,5	0,012
10. gün (n=6-62)	121,1 (71,1)	74,7 (72,7)	106,0	0,084
14. gün (n=6-31)	149,0 (167,6)	83,6 (71,1)	86,0	0,773
21. gün (n=6-6)	169,7 (82,8)	74,2 (57,8)	2,0	0,071
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=8-127)	29,4 (25,9)	8,8 (18,8)	162,0	0,001
3. gün (n=5-98)	41,6 (46,9)	8,9 (20,4)	101,5	0,028
5. gün (n=3-74)	7,0 (7,8)	3,3 (11,0)	49,0	0,102
7. gün (n=4-52)	1,45 (1,7)	2,9 (8,2)	63,5	0,197
10. gün (n=1-30)	-	0,9 (2,2)	6,0	0,314
14. gün (n=5-18)	3,3 (6,7)	0,7 (1,6)	35,0	0,479
21. gün (n=2-4)	1,8 (1,6)	3,8 (7,4)	2,0	0,55

¹Mann Whitney U

Solid organ tümörü olan hastalarda kateter kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=4,640$, $p=0,750$).

Tablo 4. 27. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında kateter kültüründe üreyen patojenler

Solid organ tümörü (Kateter kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=7)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=2)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	2 (%28,6)	1 (%50,0)	4,640	0,750
<i>K. pneumoniae</i>	3 (%42,9)	0 (%0,0)		
<i>A. baumannii</i>	1 (%14,3)	0 (%0,0)		
<i>E. feacium</i>	0 (%0,0)	1 (%50,0)		
<i>C. albicans</i>	1 (%14,3)	0 (%0,0)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Solid organ tümörü olan hastalarda idrar kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=9,989$, $p=0,214$).

Tablo 4. 28. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler

Solid organ tümörü (İdrar kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=4)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=29)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	0 (%0,0)	14 (%48,3)	9,989	0,214
<i>K. pneumoniae</i>	2 (%50,0)	5 (%17,2)		
<i>Proteus spp.</i>	0 (%0,0)	1 (%3,4)		
KNS	0 (%0,0)	2 (%6,9)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%3,4)		
<i>E. feacium</i>	0 (%0,0)	1 (%3,4)		
<i>E. feacalis</i>	1 (%25,0)	2 (%6,9)		
<i>S. pyogenes</i>	0 (%0,0)	1 (%3,4)		
<i>C. albicans</i>	1 (%25,0)	2 (%6,9)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Solid organ tümörü olan hastalarda balgam kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=7,866$, $p=0,366$).

Tablo 4. 29. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler

Solid organ tümörü (Balgam kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=12)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=7)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	2 (%16,7)	3 (%42,9)	7,866	0,366
<i>K. pneumoniae</i>	2 (%16,7)	1 (%14,3)		
<i>A. baumannii</i>	2 (%16,7)	0 (%0,0)		
<i>S. maltophilia</i>	2 (%16,7)	0 (%0,0)		
<i>S. aureus</i>	1 (%8,3)	1 (%14,3)		
<i>C. albicans</i>	3 (%25,0)	0 (%0,0)		
<i>C. krusei</i>	0 (%0,0)	1 (%14,3)		
<i>S. marcescens</i>	0 (%0,0)	1 (%14,3)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Solid organ tümörü olan hastalarda yara kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=2,097$, $p=1,000$).

Tablo 4. 30. Solid organ tümörlü olgularda mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler

Solid organ tümörü (Yara kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=3)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=2)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	2 (%66,7)	1 (%50,0)	2,097	1,000
<i>Proteus spp.</i>	1 (%33,3)	0 (%0,0)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%50,0)		

¹Fisher Freeman Halton Test

4.3. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA MORTALİTE OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hematolojik maligniteli FEN grubundaki 503 hastanın 81’de mortalite gelişirken 422 hastada mortalite gelişmemiştir. Hastalar, mortalite olan FEN grubu ve mortalite olmayan FEN grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Yaş, cinsiyet, DM, HT, KOAH açısından anlamlı fark bulunmamıştır. KAH ve KBY mortalite olan FEN grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p<0,050$).

Tablo 4. 31. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite olan ve olmayan gruplardaki sosyo-demografik özellikler

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu (n=81)	Mortalite olmayan FEN grubu (n=422)	İstatistik	
Yaş, ort. (SS)	47,7 (17,1)	47,7 (16,5)	17003,0 ¹	0,941
Cinsiyet, n (%)			0,912 ²	0,340
Kadın	32 (%39,5)	191 (%45,3)		
Erkek	49 (%60,5)	231 (%54,7)		
Komorbidite, n (%)			0,066 ²	0,798
Var	30 (%37)	150 (%35,5)		
DM	22 (%27,2)	107 (%25,4)	0,116 ²	0,733
HT	15 (%18,5)	91 (%21,6)	0,379 ²	0,538
KAH	13 (%16,0)	31 (%7,3)	6,446 ²	0,011
KBY	6 (%7,4)	9 (%2,1)	6,535 ²	0,011
KOAH	4 (%4,9)	9 (%2,1)	2,125 ²	0,145
Yok	51 (%63)	272 (%64,5)		

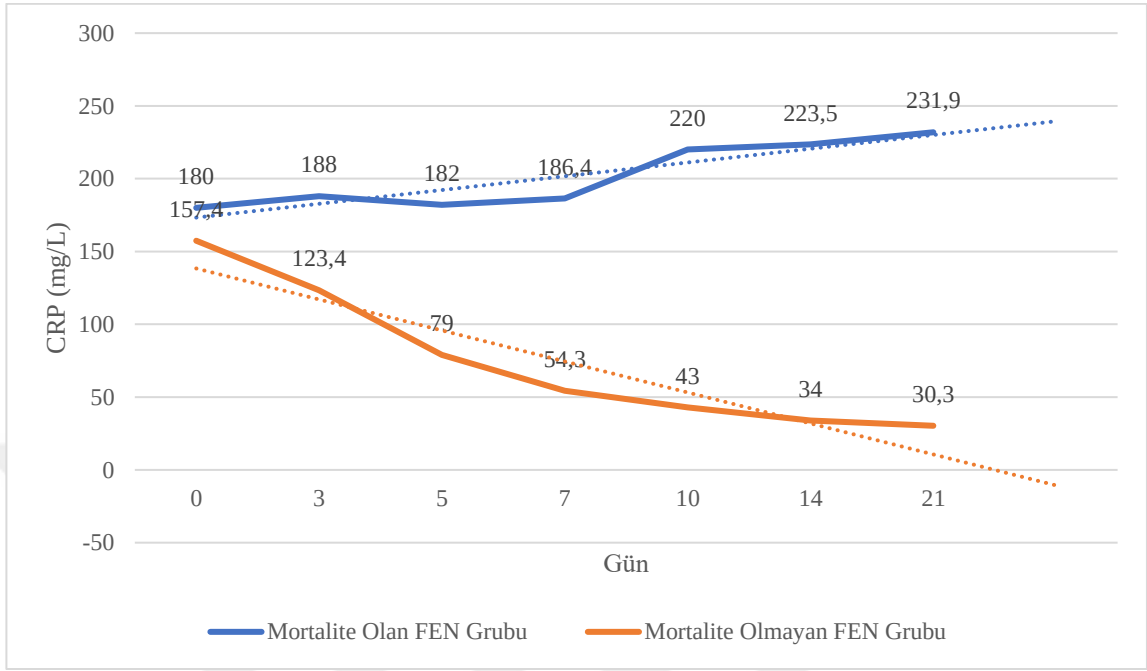
¹Mann-Whitney U ²Pearson Ki-Kare

Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,050$). Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde bakılan CRP değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,010$), gruplar arasında 0. gün bakılan prokalsitonin değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,131$).

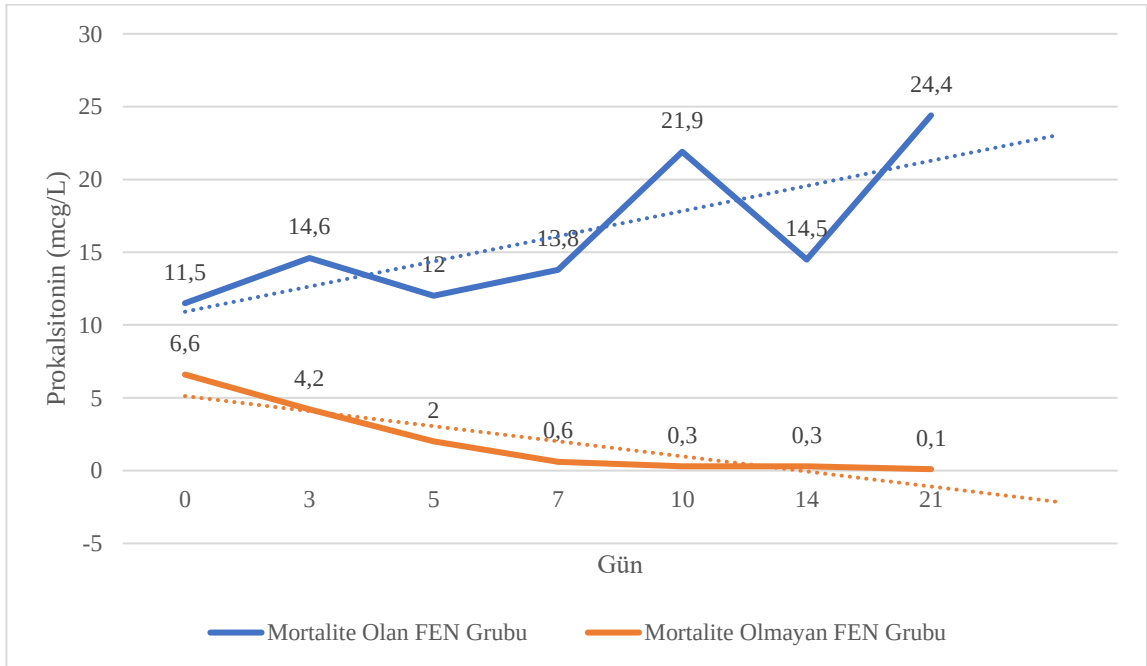
Tablo 4. 32. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=81-422)	180,0 (104,7)	157,4 (85,8)	15281,5	0,131
3. gün (n=76-421)	188,0 (102,3)	123,4 (85,1)	9893,0	<0,001
5. gün (n=68-412)	182,0 (112,5)	79,0 (77,3)	5791,5	<0,001
7. gün (n=62-378)	186,4 (113,3)	54,3 (65,0)	3342,5	<0,001
10. gün (n=49-276)	220,0 (128,6)	43,0 (61,5)	1273,0	<0,001
14. gün (n=35-146)	223,5 (118,8)	34,0 (53,4)	223,0	<0,001
21. gün (n=20-28)	231,9 (77,0)	30,3 (31,0)	0,0	<0,001
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=76-384)	11,5 (25,0)	6,6 (14,9)	12340,5	0,033
3. gün (n=57-326)	14,6 (30,2)	4,2 (11,7)	5913,0	<0,001
5. gün (n=58-272)	12,0 (23,2)	2,0 (6,5)	4114,0	<0,001
7. gün (n=50-246)	13,8 (26,3)	0,6 (1,6)	2321,0	<0,001
10. gün (n=40-161)	21,9 (44,7)	0,3 (11,2)	672,0	<0,001
14. gün (n=30-96)	14,5 (22,6)	0,3 (1,4)	74,0	<0,001
21. gün (n=19-16)	24,4 (27,4)	0,1 (0,1)	0,0	<0,001

¹Mann-Whitney U



Şekil 4. 5. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında CRP değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. 6. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan beyaz küre sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,050$). Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan nötrofil sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,010$). Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 7., 10. ve 14. günlerde bakılan hemoglobin değerleri mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p<0,010$); 0., 3., 5. ve 21. günlerde bakılan hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan trombosit sayıları mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4. 33. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
Beyaz küre sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=81-422)	586,0 (692,9)	401,8 (486,2)	14677,5	0,044
3. gün (n=76-422)	624,0 (1148,6)	1475,0 (2496,1)	11232,5	0,001
5. gün (n=69-413)	1503,3 (4468,2)	2813,1 (3748,7)	7205,5	<0,001
7. gün (n=62-382)	1286,6 (3306,4)	3932,4 (5016,5)	4732,0	<0,001
10. gün (n=49-278)	1318,0 (2779,8)	4289,5 (4921,8)	2327,0	<0,001
14. gün (n=35-149)	1432,0 (4505,6)	3813,7 (4055,8)	718,5	<0,001
21. gün (n=21-28)	2433,3 (4197,7)	4026,8 (3231,5)	137,0	0,002
Nötrofil sayısı (hücre/uL)				
0. gün (n=81-422)	134,9 (166,5)	92,2 (145,1)	13945,0	0,006
3. gün (n=76-422)	178,3 (491,4)	886,7 (1990,5)	10620,0	<0,001
5. gün (n=69-413)	803,2 (3127,5)	1932,6 (3156,5)	7056,5	<0,001
7. gün (n=62-382)	642,7 (2378,1)	2828,0 (4389,6)	4364,5	<0,001
10. gün (n=49-278)	761,0 (2216,5)	2983,8 (4228,4)	2291,5	<0,001
14. gün (n=35-149)	1037,4 (4315,0)	2549,6 (3186,5)	768,0	<0,001
21. gün (n=21-28)	1146,2 (2598,8)	2351,0 (2445,8)	117,5	<0,001
Hemoglobin (g/dL)				
0. gün (n=81-422)	8,3 (1,5)	8,3 (1,5)	16808,0	0,813
3. gün (n=76-422)	9,5 (10,4)	8,7 (4,7)	14914,5	0,182
5. gün (n=69-413)	8,6 (1,4)	9,0 (4,1)	12759,0	0,164
7. gün (n=62-382)	8,2 (1,5)	8,9 (1,0)	8353,5	<0,001
10. gün (n=49-278)	8,2 (1,6)	9,0 (1,0)	4553,5	<0,001
14. gün (n=35-149)	8,3 (1,5)	8,9 (1,0)	1720,5	0,002
21. gün (n=21-28)	8,5 (2,0)	8,7 (0,7)	221,0	0,140
Trombosit sayısı (hücre/uLx10³)				
0. gün (n=81-422)	24,6 (21,5)	34,5 (54,0)	14371,0	0,023
3. gün (n=76-422)	24,5 (23,5)	44,7 (60,0)	10650,0	<0,001
5. gün (n=69-413)	23,7 (24,7)	58,1 (77,0)	7770,0	<0,001
7. gün (n=62-382)	26,1 (38,5)	76,3 (90,0)	5345,0	<0,001
10. gün (n=49-278)	31,9 (66,8)	106,5 (122,0)	2703,0	<0,001
14. gün (n=35-149)	18,3 (14,3)	122,1 (146,9)	751,5	<0,001
21. gün (n=21-28)	41,0 (52,7)	157,8 (210,1)	107,0	<0,001

¹Mann Whitney U

Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda ateş değerleri (U=9270,55, p<0,001), ateş süresi (U=4232,5, p<0,001) ve nötropeni süresi (U=9166,0 p<0,001) mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, tedavi süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (U=16497,0 p=0,617). Mortalite olan FEN grubunda son üç ayda antibiyotik kullanım oranları (%77,8) mortalite olmayan FEN grubuna (%44,8) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=29,586$, p<0,001).

Tablo 4. 34. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında ateş değeri ve süresi, nötropeni ve tedavi süresi, son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
			χ^2 veya U	p
Ateş değeri ($^{\circ}\text{C}$), ort. (SS)	39,0 (0,4)	38,8 (0,3)	9270,5 ¹	<0,001
Ateşin süresi (gün), ort. (SS)	8,0 (6,0)	2,3 (1,6)	4232,5 ¹	<0,001
Nötropeni süresi, ort. (SS)	11,1 (7,6)	5,5 (4,0)	9166,0 ¹	<0,001
Tedavi süresi, ort. (SS)	13,0 (7,6)	11,8 (4,5)	16497,0 ¹	0,617
Son üç ayda antibiyotik kullanımı, n (%)			29,586 ²	<0,001
Var	63 (%77,8)	189 (%44,8)		
Yok	18 (%22,2)	233 (%55,2)		

¹Mann Whitney U ²Pearson Ki-Kare

Hematolojik maligniteli FEN hastalarında TİT'de piyüri ($\chi^2=1,038$, p=0,308) ve gastrointestinal sistemde mukozit varlığı ($\chi^2=4,468$, p=0,226) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 35. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında TİT’de piyüri ve gastrointestinal sistemde mukozit varlığı açısından karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
TİT’de piyüri			1,038	0,308
Var	3 (%3,7)	51 (%12,1)		
Yok	78 (%96,3)	414 (%98,1)		
Mukozit			1,468	0,226
Var	15 (%17,5)	51 (%11,9)		
Yok	67 (%82,5)	370 (%87,1)		

¹Pearson Ki-Kare

Hematolojik maligniteli olgularda mortalite olan FEN grubunda akciğer infiltrasyon oranları (%63,0) mortalite olmayan FEN grubuna (%10,0) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=110,882$, $p<0,001$). İnfiltrasyon tipleri açısından gruplar karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda lobar (%8,6), interstisyel (%4,9), unilateral yamalı (%11,1) ve bilateral yamalı (%38,3) görünümünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. 36. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı ve tipi açısından karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
Akciğer grafisinde infiltrasyon			110,882	<0,001
İnfiltrasyon yok	30 (%37,0)	380 (%90,0)		
İnfiltrasyon var	51 (%63,0)	42 (%10,0)		
Lobar	7 (%8,6)	12 (%2,8)		
İnterstisyel	4 (%4,9)	3 (%0,7)		
Unilateral yamalı	9 (%11,1)	13 (%3,1)		
Bilateral yamalı	31 (%38,3)	14 (3,3)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda kan kültürlerinde üreme oranı (%60,5) mortalite olmayan FEN grubuna (%41,0) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=10,479$, $p=0,001$). Hematolojik maligniteli mortalite olan FEN grubunda idrar kültüründe üreme oranı (%19,8) mortalite olmayan FEN grubuna göre (%8,3) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=9,494$, $p<0,010$). Hematolojik malignite olan FEN grubunda balgam kültüründe üreme oranları (%25,9) mortalite olmayan FEN grubuna (%1,9) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=72,228$, $p<0,001$). Kateter ve idrar kültüründe üreme oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 4. 37. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kültür materyalleri açısından karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
			$(\chi^2)^1$	p
Kan kültüründe üreme			10,479	0,001
Var	49 (%60,5)	173 (%41,0)		
Yok	32 (%39,5)	249 (%59,0)		
Kateter kültüründe üreme			1,623	0,203
Var	21 (%25,9)	83 (%19,7)		
Yok	60 (%74,1)	339 (%80,3)		
İdrar kültüründe üreme			9,494	0,002
Var	16 (%19,8)	35 (%8,3)		
Yok	65 (%80,2)	387 (%91,7)		
Balgam kültüründe üreme			72,228	<0,001
Var	21 (%25,9)	8 (%1,9)		
Yok	60 (%74,1)	414 (%74,1)		
Yara kültüründe üreme			0,030	0,863
Var	4 (%4,9)	19 (%4,5)		
Yok	77 (%95,1)	403 (%95,5)		

¹Pearson Ki-Kare

Hematolojik maligniteli hastalarda örneklem kan kültüründe üreme olanlar ve kan kültüründe üreme olmayanlar olarak ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3. ve 5. günlerde bakılan CRP değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,050$); 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$). Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5., 7. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,050$); 10. ve 14. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 4. 38. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kan kültürü üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Hematolojik malignite (Kan kültürü)	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=222-281)	169,5 (87,4)	154,5(90,6)	27182,5	0,013
3. gün (n=219-278)	153,7 (97,0)	117,2 (82,4)	23447,5	<0,001
5. gün (n=213-267)	107,9 (96,9)	82,1 (83,5)	22848,5	<0,001
7. gün (n=205-235)	74,7 (87,1)	71,3 (86,6)	22378,0	0,199
10. gün (n=168-157)	66,0 (100,6)	73,6 (96,0)	11613,0	0,063
14. gün (n=96-85)	62,1 (95,7)	80,3 (110,3)	3433,0	0,066
21. gün (n=25-23)	125,4 (119,7)	102,3 (109,3)	263,5	0,620
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=252-208)	12,2 (21,9)	3,5 (10,0)	16446,5	<0,001
3. gün (n=182-201)	10,0 (22,2)	1,9 (5,2)	10797,5	<0,001
5. gün (n=155-175)	5,4 (14,3)	2,3 (9,2)	9668,0	<0,001
7. gün (n=147-149)	4,2 (15,5)	1,4 (6,4)	8402,5	0,001
10. gün (n=105-96)	6,7 (28,2)	2,3 (9,9)	4964,0	0,854
14. gün (n=67-59)	3,0 (9,6)	4,4 (15,2)	1867,0	0,592
21. gün (n=19-16)	22,2 (28,8)	2,7 (4,6)	83,5	0,023

¹Mann Whitney U

Hematolojik maligniteli hastalarda kan kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *P. aeruginosa* (%14,8), *A. baumannii* (%8,2), *E. faecium* oranları (%6,1) mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=12,951$, $p<0,001$).

Tablo 4. 39. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında kan kültüründe üreyen patojenler

Hematolojik Malignite (Kan kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=49)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=173)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	17 (%34,7)	93 (%53,8)	12,951	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	11 (%22,4)	25 (%14,5)		
<i>P. aeruginosa</i>	7 (%14,3)	3 (%14,3)		
<i>A. baumannii</i>	4 (%8,2)	2 (%1,2)		
<i>S. maltophilia</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)		
KNS	4 (%8,2)	40 (%23,1)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%0,6)		
<i>E. faecium</i>	3 (%6,1)	0 (%0,0)		
<i>S. pyogenes</i>	0 (%0,0)	1 (%0,6)		
<i>C. albicans</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)		
<i>C. krusei</i>	1 (%2,0)	1 (%0,6)		
<i>S. marcescens</i>	0 (%0,0)	1 (%0,6)		
<i>E. cloacae</i>	0 (%0,0)	6 (%3,5)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Hematolojik maligniteli hastalarda kan kültüründe dirençli mikroorganizma varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2=4,670$, $p<0,031$).

Tablo 4. 40. Hematolojik maligniteli olgulardan kan kültüründe dirençli mikroorganizma varlığının mortalite grupları arasında karşılaştırılması

Hematolojik malignite	Mortalite olan FEN grubu	Mortalite olmayan FEN grubu	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
Kan Kültüründe Direnç			4,670	0,031
Var	34 (%69,4)	90 (%52,0)		
Yok	15 (%30,6)	83 (%48,0)		

¹Pearson Ki-Kare

Hematolojik maligniteli hastalar, kateter kültüründe üreme olanlar ve kan kültüründe üreme olmayanlar olarak ayrılarak CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır. Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3., 5. ve 14. günlerde bakılan CRP değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p < 0,050$); 7., 10. ve 21. günlerde bakılan CRP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,050$). Kan kültüründe üreme olan FEN grubunda 0., 3. ve 5. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri kan kültüründe üreme olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0,050$); 7., 10., 14. ve 21. günlerde bakılan prokalsitonin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,050$).

Tablo 4. 41. Hematolojik maligniteli olgularda gruplar arasında kateter kültüründe üreme durumuna göre CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Hematolojik malignite (Kateter kültürü)	Kültürde üreme olan FEN grubu	Kültürde üreme olmayan FEN grubu	İstatistik	
	ort. (SS)		U ¹	p
CRP (mg/L)				
0. gün (n=104-399)	179,6 (94,3)	156,3 (87,6)	17464,5	0,013
3. gün (n=102-395)	161,8 (108,1)	125,9 (84,5)	16364,0	0,003
5. gün (n=100-380)	117,7 (107,6)	87,2 (84,5)	15543,0	0,005
7. gün (n=94-346)	78,8 (88,8)	71,3 (86,3)	15057,0	0,270
10. gün (n=75-250)	71,3 (105,8)	69,3 (96,2)	9164,5	0,768
14. gün (n=43-138)	50,0 (86,5)	77,1 (107,0)	2369,0	0,046
21. gün (n=8-40)	122,9 (114,5)	112,6 (115,5)	135,5	0,498
Prokalsitonin (mcg/L)				
0. gün (n=97-363)	14,4 (24,6)	5,6 (13,9)	11596,0	<0,001
3. gün (n=85-298)	11,3 (24,5)	4,2 (12,6)	8754,0	<0,001
5. gün (n=72-258)	7,5 (18,7)	2,7 (9,0)	6571,0	<0,001
7. gün (n=64-232)	5,7 (19,5)	2,0 (8,6)	6324,0	0,069
10. gün (n=44-157)	10,4 (40,4)	3,0 (11,6)	3352,5	0,766
14. gün (n=24-102)	2,4 (8,3)	4,0 (13,4)	997,0	0,125
21. gün (n=6-29)	20,0 (21,4)	11,9 (23,9)	51,0	0,115

¹Mann Whitney U

Hematolojik maligniteli hastalarda kateter kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında mortalite olan FEN grubunda *P. aeruginosa* (%19,0), *A. baumannii* (%4,8), *E. faecium* oranları (%9,5) mortalite olmayan FEN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=30,065$, $p<0,001$).

Tablo 4. 42. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında kateter kültüründe üreyen patojenler

Hematolojik malignite (Kateter kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=21)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=83)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	7 (%33,3)	42 (%50,6)	30,065	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	6 (%28,6)	16 (19,3)		
<i>P. aeruginosa</i>	4 (%19,0)	0 (%0,0)		
<i>A. baumannii</i>	1 (%4,8)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	19 (%22,9)		
<i>S. aureus</i>	0 (%0,0)	1 (%1,2)		
<i>E. faecium</i>	2 (%9,5)	0 (%0,0)		
<i>C. krusei</i>	1 (%4,8)	1 (%1,2)		
<i>E. cloacae</i>	0 (%0,0)	4 (%4,8)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Hematolojik maligniteli hastalarda idrar kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=11,445$, p=0,234).

Tablo 4. 43. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında idrar kültüründe üreyen patojenler

Hematolojik malignite (İdrar kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=16)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=35)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	4 (%25,0)	15 (%42,9)	11,445	0,234
<i>K. pneumoniae</i>	3 (%18,8)	5 (%14,3)		
<i>P. aeruginosa</i>	0 (%0,0)	2 (%5,7)		
<i>A. baumannii</i>	1 (%6,3)	0 (%0,0)		
<i>S. maltophilia</i>	1(%6,3)	0 (%0,0)		
<i>Proteus spp.</i>	0 (%0,0)	2 (%5,7)		
<i>S. aureus</i>	1 (%6,3)	1 (%2,9)		
<i>E. faecalis</i>	2 (%12,5)	7 (%20,0)		
<i>E. faecium</i>	3 (%18,8)	1 (%2,9)		
<i>C. albicans</i>	1 (%6,3)	1 (%2,9)		
Non-albicans <i>Candida spp.</i>	0 (%0,0)	1 (%2,9)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Hematolojik maligniteli hastalarda balgam kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında *E. coli* oranları (%25,0) mortalite olmayan FEN grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($\chi^2=17,232$, $p<0,010$).

Tablo 4. 44. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında balgam kültüründe üreyen patojenler

Hematolojik malignite (Balgam kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N= 21)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=8)	İstatistik	
	n (%)		$(\chi^2)^1$	p
<i>E. coli</i>	0 (%0,0)	2 (%25,0)	17,232	0,003
<i>K. pneumoniae</i>	4 (%19,0)	2 (%25,0)		
<i>P. aeruginosa</i>	5 (%23,8)	0 (%0,0)		
<i>A. baumannii</i>	7 (%33,3)	0 (%0,0)		
KNS	0 (%0,0)	1 (%12,5)		
<i>E. faecium</i>	1 (%4,8)	1 (%12,5)		
<i>E. faecalis</i>	1 (%4,8)	0 (%0,0)		
<i>C. albicans</i>	0 (%0,0)	1 (%12,5)		
<i>C. krusei</i>	3 (%14,3)	0 (%0,0)		
<i>Aspergillus spp.</i>	0 (%0,0)	1 (%12,5)		

¹Fisher Freeman Halton Test

Hematolojik maligniteli hastalarda balgam kültüründe üreyen patojenler karşılaştırıldığında gruplar arasında *E. coli* oranları (%25,0) mortalite olmayan FEN grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($\chi^2=17,232$, $p<0,010$).

Tablo 4. 45. Hematolojik maligniteli olgularda mortalite grupları arasında yara kültüründe üreyen patojenler

Hematolojik malignite (Yara kültürü)	Mortalite olan FEN grubu (N=4)	Mortalite olmayan FEN grubu (N=19)	İstatistik	
	n (%)		(χ^2) ¹	p
<i>E. coli</i>	1 (%25,0)	2 (%10,5)	9,487	0,071
<i>K. pneumoniae</i>	0 (%0,0)	3 (%15,8)		
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%25,0)	1 (%5,3)		
KNS	0 (%0,0)	6 (%31,6)		
<i>E. faecalis</i>	1 (%25,0)	0 (%0,0)		
<i>E. faecium</i>	0 (%0,0)	3 (%15,8)		
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (%25,0)	1 (%5,3)		
<i>Streptococcus mitis</i>	0 (%0,0)	3 (%15,8)		

¹Fisher Freeman Halton Test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya, 3 Eylül 2018-25 Mayıs 2022 tarihleri arasında hematoloji ve kemik iliği transplantasyon (KİT) ünitesi ile tıbbi onkoloji kliniğinde takip edilen 748 FEN hastası alınmıştır. Hematolojik maligniteli ve solid organ tümörlü olgular mortalite durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır.

Araştırmada tüm hastaların %15,8'i (118) FEN'e bağlı kaybedilmiştir. Solid organ tümörlü hastaların %15,1'i (37), hematolojik maligniteli hastaların %16,1'i (81) FEN nedeniyle kaybedilmiştir. Kuderer ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 55.276 FEN hastasında mortalite oranı %11 olarak bildirilmiştir (49). Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda FEN'e bağlı mortalite oranı %19,5 bulunmuştur (50). Xinsong Du ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise mortalite oranı %4,6 olarak saptanmıştır (51). Hatamabadi ve arkadaşlarının yaptığı solid organ tümörlü hasta ağırlıklı bir çalışmada ise mortalite oranı %5,3 bulunmuştur (52). Bu çalışmada ve literatürde değişen mortalite oranlarının malignite tipleri, verilen kemoterapi rejimleri, komorbid hastalıklar ve kültürde üreyen mikroorganizmalara bağlı değişkenlik gösterdiği düşünülmüştür.

Bu araştırmada genel tabloda erkek cinsiyet, KAH ve KBY mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Solid organ tümörlü hastalarda erkek cinsiyet ve KAH, hematolojik maligniteli hastalarda ise KAH ve KBY mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Hatamabadi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kesitsel bir çalışmada ileri yaş ve ek komorbidite varlığı mortaliteyle ilişkili bulunurken cinsiyet ilişkili

bulunmamıştır (52). Kuderer ve arkadaşlarının yaptığı 55.276 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada komorbiditenin mortaliteyi %2,8 oranında arttırdığı bildirilmiştir (49). Lyman ve arkadaşlarının yaptığı 5.990 FEN hastasını içeren bir çalışmada olguların 65 yaş üstü olması ve komorbidite varlığı mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (53). Hosmer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar 65 yaş üstü olup KAH, KBY ve KOAH varlığı mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (54). Komorbidite tek başına mortaliteyi etkilememektedir. İleri yaş hastalarda komorbiditenin mortaliteyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

CRP ve prokalsitonin değerleri incelendiğinde; CRP değeri genel tabloda ve solid organ tümörlü hastaların mortalite grubunda tüm günlerde yüksek bulunurken, hematolojik maligniteli hastalarda sıfırıncı günde CRP değeri açısından bir fark bulunmamıştır. Prokalsitonin değeri ise genel tabloda ve hematolojik maligniteli hastalarda tüm günlerde anlamlı olarak yüksek bulunurken, solid organ tümörlü hastalarda 21. günde prokalsitonin değeri açısından bir fark bulunmamıştır. Literatürde CRP ve prokalsitonin değerlerinin FEN hastalarında mortalite göstergesi olarak incelendiği birçok çalışma vardır. Mondragon ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada prokalsitonin değerinin 0,46 ng/mL'den yüksek olması septik şok ve mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu ifade edilmiştir (55). Yapılan bir çalışmada CRP'nin FEN hastalarında önemli bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır (56). Kuzey Hindistan'da hematolojik maligniteli hastalarda ateş etiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada CRP yüksekliğinin malignite ateşini öngörmeye prokalsitoninden daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (57). Acil servise FEN nedeniyle başvuran hastalarda

yapılan bir çalışmada ise mortaliteyi öngörmeye prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (58). Bu çalışmada da benzer şekilde CRP ve prokalsitonin değerleri mortalite grubunda yüksek bulunmuştur.

FEN ataklarında nötrojeni süresinin uzaması komplikasyon riskini arttırmaktadır. Yapılan iki çalışmanın birinde mortalitesi olan olgularda ortalama nötrojeni süresi 12, diğesinde 15 gün olarak saptanmıştır (59, 60). Bu araştırmada genel tabloda mortalitesi olan grupta ortalama nötrojeni süresi 9 gün, solid organ tümörlü hastalarda 7,7 gün ve hematolojik maligniteli hastalarda 13 gün olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise mortalitesi olan grupta ortalama nötrojeni süresi 3,3 gün olup nötrojeni süresinin uzaması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (61). Çeken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nötrojeni süresinin mortalite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (62). Bu çalışmada nötrojeni süresi hem solid organ tümörlü hastalarda hem de hematolojik maligniteli hastalarda mortalitesi olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmada mortalitesi olan hastalarda antibiyoterapi süresinin uzaması mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır. Son üç ayda antibiyotik kullanımı ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Mert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da antibiyoterapi süresinin uzaması mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır, son üç ayda antibiyotik kullanımı ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (59).

Gastrointestinal sistemde mukozit kemoterapi rejimiyle alakalı yaygın bir toksisitedir. Mukozit çoğu zaman ağız boşluğunda meydana gelmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Literatürde KİT hastalarında şiddetli mukozitin mortaliteyle

ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (63). Fakat bu çalışmada mukozit varlığının mortaliteyle ilişkisi bulunmamıştır.

Bu araştırmada genel tabloda bilateral yamalı, unilateral yamalı, interstisyel infiltrasyon olması mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, lobar infiltrasyon olması anlamlı bulunmamıştır. Solid organ tümörlü hastalarda unilateral ve bilateral yamalı infiltrasyon varlığı mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hematolojik maligniteli hastalarda ise lobar, interstisyel, unilateral ve bilateral yamalı infiltrasyonlar mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada FEN olgularında akciğer grafisinin tanı değeri düşük olup yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin tanı için daha önemli olduğu bildirilmiştir (64-67). Weber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer grafisinin pnömoniye göstermedeki duyarlılığı %46 olarak bulunmuştur (68). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada mortalitesi olan hastalarda akciğer grafisinde infiltrasyon varlığının fazla olduğu saptanmıştır (49). Tayland'da 5.809 hastada yapılan bir çalışmada pnömoni varlığının hastanede yatış süresini uzattığı, morbidite, mortalite ve maliyeti önemli ölçüde arttırdığı vurgulanmıştır (69). Pakistan'da yapılan bir çalışmada ise hematolojik maligniteli hastalarda pnömoni varlığının mortaliteyi sekiz kat arttırdığı bildirilmiştir (70). Akciğer grafisinde infiltrasyonun olmaması nötropenik hastalarda pnömoniye dışlatmamaktadır. Bu çalışmada akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı morbidite ve mortalite açısından yol gösterici olmuştur.

Çalışmada genel tabloda kan, kateter, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olması mortalitesi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken yara kültüründe üreme

olması anlamlı bulunmamıştır. Solid organ tümörlü hastalarda kan, kateter ve balgam kültürlerinde üreme olması mortalitesi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken idrar ve yara kültürlerinde üreme olması anlamlı bulunmamıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda ise kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olması mortalitesi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken kateter ve yara kültürlerinde üreme olması anlamlı bulunmamıştır. Kemik iliği nakli olan 85 hastada yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında kan dolaşımı enfeksiyonunun kanıtlanması mortalite açısından yüksek bulunmuştur (71). Lübnan'da 1995-2001 yılları arasında 177 FEN atağını kapsayan prospektif bir çalışmada kan kültüründe üreme olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (72). Bir çalışmada, 420 FEN hastasında kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (73). Feld ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranının yüksek olduğu ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (74). Febril nötropenik çocuklarda yapılan bir çalışmada pozitif idrar kültürünün hastanede yatış süresini uzattığı, maliyeti ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (75). Literatürde FEN ataklarında idrar kültürü pozitifliğinin mortaliteyle ilişkilendirildiği yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Gerritsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pnömoni olan olgularda balgam kültüründe pozitiflik oranı %36 bulunmuştur. Bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (76). Beş yüz elli iki febril nötropenik hastayı kapsayan 11 yıllık bir kohort çalışmasında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun mortaliteyi arttığı, kültürde dirençli Gram-negatif bir patojen varsa mortalite riskinin daha da arttığı belirtilmiştir (77). Literatürde yara kültüründe üreme olmasının mortaliteyle ilişkilendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu

araştırmada hematolojik maligniteli grupta kateter kültüründe üreme olan hastalarda mortalitenin yüksek olmaması üreyen mikroorganizmaların daha çok KNS olmasına bağlanmıştır. Bu duruma cilt kontaminasyonunun yol açtığı düşünülmüştür. Mortalitesi olan hasta grubunda hematolojik maligniteli hastalarda idrar kültüründe üremenin az olması uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlanmıştır. Solid organ tümörlü hastalarda mortalitesi yüksek olan grupta yara kültüründe üreme olanların oranı daha yüksek olup örneklem sayısı azdır. Çalışmanın güvenirliliği açısından örneklem sayısının arttırılması gerekmektedir.

Bu çalışmada genel tabloda CRP değeri 0., 3., 5. günlerde kan kültüründe üreme olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Gruplar incelendiğinde ise CRP değeri solid organ tümörlü hastalarda 0., 3., 5., 7. günlerde; hematolojik maligniteli hastalarda 0., 3., 5. günlerde kan kültüründe üreme olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin değeri ise genel tabloda 0., 3., 5., 7. günlerde kan kültüründe üreme olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin değeri solid organ tümörlü hastalarda 0., 3., 5. günlerde; hematolojik maligniteli hastalarda ise 0., 3., 5., 7., 21. günlerde kan kültüründe üreme olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Ruokonen ve arkadaşlarının yaptığı 27 hematolojik maligniteli hastayı içeren bir çalışmada, prokalsitoninin ateşli ntopenik ataklarda spesifik olduğu ancak duyarlı bir enfeksiyon belirtici olmadığı bildirilmiştir (6). Erişkin hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada prokalsitonin değerinin mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlarda, nedeni bilinmeyen febril ntopeniden daha yüksek olduğu saptanmıştır (78). Solid organ tümörlü hastalarda yapılan bir çalışmada bazal prokalsitonin seviyeleri, bakteriyemisi

olan n topenik hastalarda, klinik enfeksiyonu veya nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (79). FEN hastalarında serum biyobelirteçleri ile yapılan bir çalışmada serum CRP düzeylerinin bakteriyemiye göstermede prokalsitoninden daha duyarlı olduğu ancak  zg ll   n n düşük olduğu belirtilmiştir (80). Kuzey Hindistan’da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde CRP duyarlılığının nedeni bilinmeyen n topenik ateşte prokalsitoninden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57). Acil servise FEN ata ıyla başvuran 62 hastada yapılan bir çalışmada ise prokalsitoninin, lektin ba layan proteinle birlikte kullanımının bakteriyemiye göstermede tanısai değerinin olabileceği öne sürülmüştür (81). Bu çalışmada da FEN ata ının ilk günlerinde bakteriyemili hastalarda CRP ve prokalsitonin değerlerinin daha yüksek olması bakteriyemiye öngörmede tanısai olarak kullanılabileceklerini d   nd rm  t r.

Çalışmada tüm hastaların kan kültürlerinde en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* olup bunu *K. pneumoniae* izlemiştir. Mortalite grubunda *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *C. albicans* anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Solid organ tümörlü hastaların kan kültüründe *E. coli* ve *K. pneumoniae* en fazla saptanırken, *A. baumannii*, *C. albicans* mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hematolojik maligniteli hastalarda da kan kültüründe en fazla üreyen mikroorganizmalar *E. coli*, *K. pneumoniae* olmasına rağmen *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *E. faecium* mortalitesi olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının FEN ataklarını inceledikleri bir çalışmada kan kültürlerinde en fazla *E. coli*  remi tir (71). Yüksek riskli FEN hastalarında yapılan bir çalışmada kan kültüründe en fazla üreyen

mikroorganizma *E. coli* olmuştur (82). Beş yüz elli iki FEN atağında yapılan bir çalışmada kan kültüründe *A. baumannii*, *Enterococcus* spp. ve *C. albicans* üreyen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (77). Akut lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada kan kültüründe çok ilaca dirençli ve karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* üremesinde mortalitenin yüksek olduğu vurgulanmıştır (83). Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada *P. aeruginosa* bakteriyemisinin en fazla ölüme neden olduğu ve kötü prognozla seyrettiği bildirilmiştir (84). Kanada’da yapılan bir çalışmada FEN hastalarının kan kültüründe KNS üremesinin mortaliteyle ilişkisi saptanmamıştır (85). Beş yüz seksen dokuz akut lösemi hastasında FEN ataklarının incelendiği bir çalışmada kan kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* olurken *P. aeruginosa* ve *Enterococcus* spp. üreyen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (86). Bu çalışmada kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların hepsinde karbapenem grubu ve diğer antibiyotiklere direnç oranı yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla bu grupta tedavi başarısızlığı ve mortalite yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmada kateter kültüründe üreme olanların genel tabloda 0., 3., 5. günlerde CRP ve prokalsitonin değerleri yüksek bulunmuştur. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde de 0., 3., 5. günlerde CRP ve prokalsitonin değerleri kateter kültüründe üreme olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum CRP ve prokalsitoninin bakteriyemiyi öngörmede kullanılabilecekleri anlamına gelmektedir.

Çalışmada kateter kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* olup bunu *K. pneumoniae* izlemiştir. Fakat mortalitesi olanlarda genel tabloda en fazla *P.*

aeruginosa daha sonra *A. baumannii*, hematolojik maligniteli hastalarda *P. aeruginosa*, daha sonra *E. faecium* ve *A. baumannii* üremesi mortalitesi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Solid organ tümörlü hastalarda kateter kültüründe üreyen mikroorganizmanın mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada akut lösemi hastalarının kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna daha yatkın oldukları bildirilmiştir (87). KİT hastalarında yapılan bir çalışmada ise kateter kültüründe üreyen en yaygın mikroorganizmanın *S. epidermidis* olduğu, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun mortaliteyi beş kat arttırdığı ifade edilmiştir (88). Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada yıllar içerisinde kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun azaldığı, geçmişte Gram-pozitif kok hakimiyeti varken günümüzde dirençli Gram-negatif basil hakimiyetinin olduğu ve ölüm oranının zamanla arttığı belirtilmiştir. En fazla ölüm oranın görüldüğü dirençli mikroorganizmaların *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* olduğu bildirilmiştir (89). Bu çalışmada da dirençli Gram-negatif mikroorganizmalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmada FEN hastalarının idrar kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* daha sonra *K. pneumoniae* olmuştur. Genel tabloda mortalitesi olmayan hastalarda *E. coli* yüksek bulunurken solid organ tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda mortalitesi olan grupta üreyen mikroorganizmalar açısından yükseklik saptanmamıştır. Literatürde 317 hastayla yapılan beş yıllık bir kohort çalışmasında 17 hastanın idrar kültüründe üreme saptanmış, antibiyoterapi yönetimi açısından beş hastada değişiklik yapılmıştır (90). Acil servise başvuran 284 FEN hastasında yapılan bir çalışmada %3,9

hastanın idrar kültüründe 10^5 cfu/ml üreme tespit edilmiştir. FEN hastalarında üriner sistem enfeksiyonu insidansının düşük olduğu ve kültür alınmasının gereksiz mali yük getirdiği ifade edilmiştir (91). Üç yüz yetmiş iki FEN atağının incelendiği 10 yıllık gözlemsel bir çalışmada idrar kültüründe üreme saptanması mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (92). İran'da yapılan bir çalışmada ise idrar kültüründe üreme olması mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır (52). Sonuç olarak idrar kültüründe üremenin mortaliteyle ilişkisini inceleyen literatürde sınırlı sayıda ve farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Bu konuda örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu araştırmada genel tabloda balgam kültüründen en fazla izole edilen etken *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* olmuştur. *A. baumannii* saptanan hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur. Solid organ tümörlü hastalarda balgam kültüründe üreme olması mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır. Balgam kültüründe *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* saptanan hematolojik maligniteli hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada balgam kültüründe etken patojenin ürediği her hastada pnömoni geliştiği tespit edilmiştir. ABD'de 115 merkezde 41.779 hastayı içeren bir çalışmada 4.518 hastada pnömoni saptanmış ve pnömoninin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (49). Amar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FEN hastalarında pnömoni varlığının mortaliteyi sekiz kat arttırdığı öne sürülmüştür (70). Kore'de yapılan bir çalışmada da FEN hastalarında pnömoninin hastanede yatış süresini, maliyeti ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (69). Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada ise pnömoni gelişen hastaların

mortalite açısından risk altında olduğu belirtilmiştir (93). Brezilya’da hematolojik maligniteli FEN hastalarını içeren 15 yıllık bir çalışmada pnömoninin septik şok ve erken mortaliteyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (94). Bu çalışmada, etkenin dirençli Gram-negatif mikroorganizma olduğu pnömonilerde mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmada örneklem sayısı az olduğu için yara kültüründe üreme olmasının mortalite ile ilişkisi bulunmamıştır. Örneklem sayısı artırılarak güvenilirliği yüksek olan çalışmalar yapılabilir. Literatürde de yara kültüründe üreme varlığının mortaliteyle ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

5.1. Çalışmanın güçlü ve zayıf yanları

Çalışmanın güçlü yanlarından birisi örneklem genişliğidir. Son dört yılda FEN tanısıyla takip edilen 748 hasta incelenmiştir. Hastaların 0., 3., 5., 7., 14. ve 21. günlerde CRP ve prokalsitonin değerlerinin yanı sıra hemogram, ateş, nötropeni ve tedavi süreleri, akciğer grafisi özellikleri, kan kültürlerinde üreme değerlendirilmiştir. Tüm bu veriler hematolojik maligniteli ve solid organ tümörlü hasta gruplarında incelenmiştir.

Çalışmada en önemli kısıtlılık retrospektif olmasıdır. Hastalarda mortalitenin kaçınıcı günde olduğu saptanamamıştır. Bu alanda yapılacak prospektif çalışmalarla mortalite zamanları değerlendirilerek daha tutarlı ve genellenebilir sonuçlar alınacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmada mortalite görülen hastalarda FEN ataklarının ilk beş gününde CRP ve prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum CRP ve prokalsitoninin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir. CRP ve prokalsitoninin mortaliteyi göstermede belirli bir değer vermesi olası görülmemektedir. Fakat tedavi sonrası ardışık günlerde azalma tedavi devamlılığını değerlendirme açısından yararlıdır. CRP ve prokalsitonin düzeylerinin tedavinin ilerleyen günlerinde aynı seviyede kalması veya yükselmesi mortaliteyi öngörmeye yararlı olabilir.

Çalışmada FEN ataklarında CRP ve prokalsitoninin prognostik değeri dışında diagnostik değerinin de olabileceği gösterilmiştir. İlk beş gün bakılan CRP ve prokalsitonin değerleri bakteriyemiye göstermede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmada nötropeninin uzaması, pnömoni, dirençli mikroorganizmalarla gelişen kan dolaşımı enfeksiyonu ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmada bakteriyemi oranı %36,5 olup en fazla üreyen mikroorganizma *E. coli* olmuştur. Mortalitesi olan hastaların kültürlerinde *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* üremiştir. Bu patojenlerin hepsinde çok ilaca direnç saptanmıştır. FEN ataklarında Gram-negatif bakteri enfeksiyon sıklığında artış tespit edilmiştir. FEN’de tedavinin daha iyi yönetilmesi için her merkezin kendi mikroorganizma profillerini ve antibiyotik duyarlılıklarını bilmesi, buna göre ampirik antibiyoterapi seçeneklerini güncellemesi gerekmektedir.

FEN ataklarında mortalite için risk faktörlerinin tanımlanması tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Değişken klinik durumlara, etken ve antibiyogram spektrumuna göre tedavi protokollerinin güncellenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy*. 2000;46(2):77-85.
2. Feld R. Multinational cooperation in trials and guidelines dealing with febrile neutropenia. *Int JAntimicrob agents*. 2000;16(2):185-7.
3. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br JHaematol*. 2000;111(4):1093-102.
4. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7(1):1-8.
5. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):468-73.
6. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *EurJ Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(4):283-5.
7. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *ClinTransl Oncol*. 2019;21(1):75-86.
8. 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-e93.
9. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient—new views of an old problem. *ASH Education Program Book*. 2001;2001(1):113-39.
10. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1685-717.

11. Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. *Br J Haematol*. 2011;153(6):773-9.
12. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22:S79-113.
13. 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.
14. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Supportive care in cancer*. 2008;16(11):1299-309.
15. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4302-11.
16. Yan C, Xu T, Zheng X, Sun J, Duan X, Gu J, et al. Epidemiology of febrile neutropenia in patients with hematological disease-a prospective multicentre survey in China. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;37(3):177-82.
17. Aksoy F, Koksali İ. Evaluation of oropharyngeal infections in febrile neutropenic patients: a study of 335 episodes. *Mucosa*. 2002;2(2):41-7.
18. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19-24.
19. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27:v111-v8.
20. 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;30:51-9.
21. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21:v252-v6.
22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.

23. Nesher L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014;42(1):5-13.
24. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(8):686-91.
25. Balletto E, Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1).
26. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Collet L, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo- β -lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist*. 2005;11(3):254-9.
27. Ricciardi W, Giubbini G, Laurenti P. Surveillance and control of antibiotic resistance in the Mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1).
28. 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;730-51.
29. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
30. Schimpff SC. Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis*. 1985;7(Supplement_4):S734-S40.
31. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005;117(2):104-11.
32. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189-97.
33. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2351-9.
34. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1351-7.
35. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers C, Gunnewiek JK, Kullberg B, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65(4):292-301.
36. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5(1):1-7.

37. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2012;345.
38. Bow E, Rotstein C, Noskin G, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):447-59.
39. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):1055-90.
40. 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.
41. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Supplement_1):S32-S7.
42. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4129-34.
43. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):74-8.
44. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(5):305-11.
45. 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.
46. Wingard J. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults. UpToDate: UpToDate[consultado 2018 apr 27] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infection-during-chemotherapy-induced-neutropenia-in-high-risk-adults>. 2018.
47. Wingard JR, Leather HL. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2001;15(3):351-63; discussion 63.
48. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supplement_4):S253-S6.

49. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
50. Ghosh S, Chakraborty M, Samanta S, Sinha N, Saha S, Chattopadhyay A, et al. Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology institute in India. *Ann Hematol*. 2021;100(2):395-403.
51. Du X, Min J, Shah CP, Bishnoi R, Hogan WR, Lemas DJ. Predicting in-hospital mortality of patients with febrile neutropenia using machine learning models. *Int J Med Inform*. 2020;139:104140.
52. Hatamabadi H, Dolatabadi AA, Akhavan A, Safari S. Clinical Characteristics and Associated Factors of Mortality in Febrile Neutropenia Patients; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2019;7(1).
53. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
54. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19(3):333-41.
55. Mondragón ALR, Cantú-Rodríguez OG, Garza-Acosta AC, Gutiérrez-Aguirre CH, Pedraza PRC, del Carmen Tarin-Arzaga L, et al. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia. *Blood Cells Mol Dis*. 2021;90:102586.
56. Şahin S, Gencer S, Dogan M, Demirhan G, Özer S. Febril Nötropenik Olgularımızda C-Reaktif Proteinin İnfeksiyon ve Mortalite Göstergesi Olarak İncelenmesi. *FLORA*. 2009;14(2):72-80.
57. Halder R, Seth T, Chaturvedi PK, Mishra P, Mahapatra M, Pati HP, et al. Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients-an experience from a tertiary care center in Northern India. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;84:102445.
58. Coyne CJ, Castillo EM, Shatsky RA, Chan TC. Procalcitonin as a Predictive Tool for Death and ICU Admission among Febrile Neutropenic Patients Visiting the Emergency Department. *Medicina*. 2022;58(8):985.
59. 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. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(08):727-35.

60. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören Ş, Yemişen M, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignancies: more than another febrile neutropenic episode. *Turk J Hematol.* 2015;32(3):243.
61. Özden M, Denk A, Demirdağ K, Elkıran T. Febril nötropenik olgular ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2013;2:3.
62. Çeken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Toros G, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(08):886-92.
63. Blijlevens NM, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(suppl_1):i36-i40.
64. Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Curr Opin Oncol.* 2001;13(4):229-35.
65. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(2):91-2.
66. Burivong W, Sricharoen T, Thachang A, Soodchuen S, Maroongroge P, Leelasithorn V. Early radiologic diagnosis of pulmonary infection in febrile neutropenic patients: a comparison of serial chest radiography and single CT chest. *Radiol Res Pract.* 2021;2021.
67. Hwang EJ, Lee JH, Kim JH, Lim WH, Goo JM, Park CM. Deep learning computer-aided detection system for pneumonia in febrile neutropenia patients: a diagnostic cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):1-11.
68. Weber C, Maas R, Steiner P, Kramer J, Bumann D, Zander A, et al. Importance of digital thoracic radiography in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with bone marrow transplantation during aplasia. *Rofo.* 1999;171(4):294-301.
69. Chindapasirt J, Wanitpongpan C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Wirasorn K, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):1115-9.
70. Lal A, Bhurgri Y, Rizvi N, Virwani M, Memon RU, Saeed W, et al. Factors influencing in-hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(2):303.
71. Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of resistant gram-negative bacilli in bloodstream infection in febrile neutropenia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a single center retrospective cohort study. *Medicine.* 2015;94(45).

72. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):450-3.
73. 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.
74. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:S30-S3.
75. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia. *Indian Pediatr.* 2018;55(10):859-64.
76. Gerritsen M, Willemink M, Pompe E, Van der Bruggen T, Van Rhenen A, Lammers J, et al. Improving early diagnosis of pulmonary infections in patients with febrile neutropenia using low-dose chest computed tomography. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172256.
77. Kara Ali R, Surme S, Balkan II, Salihoglu A, Sahin Ozdemir M, Ozdemir Y, et al. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1925-32.
78. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(2):185-9.
79. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer.* 2004;100(11):2462-9.
80. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1752-61.
81. García de Guadiana-Romualdo L, Español-Morales I, Cerezuela-Fuentes P, Consuegra-Sánchez L, Hernando-Holgado A, Esteban-Torrella P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Supportive Care Cancer.* 2015;23(7):2175-82.
82. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, 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(02):116-20.

83. Zhao Y, Lin Q, Liu L, Ma R, Chen J, Shen Y, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with acute leukemia. Clin Infect Dis. 2020;71(Supplement_4):S386-S93.
84. Aleissa MM, Gonzalez-Bocco IH, Zekery-Saad S, Kubiak DW, Zhang EM, Signorelli J, et al., editors. The relationship between antibiotic agent and mortality in patients with febrile neutropenia due to *Staphylococcal* bloodstream infection: a multicenter cohort study. Open Forum Infect Dis. 2022: Oxford University Press.
85. Rosa RG, Dos Santos RP, Goldani LZ. Mortality related to coagulase-negative staphylococcal bacteremia in febrile neutropenia: A cohort study. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014;25(1):e14-e7.
86. 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.
87. Gao T, Zhu X, Zeng Q, Li X, Luo M, Yu C, et al. Peripherally inserted central catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies: A retrospective 7-years single-center study. Am J Infect Control. 2022.
88. McDonald MK, Culos KA, Gatwood KS, Prow C, Chen H, Savani BN, et al. Defining incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in an outpatient adult hematopoietic cell transplantation program. BiolBlood Marrow Transplant. 2018;24(10):2081-7.
89. Lendak D, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Chumbita M, García-Pouton N, Cardozo C, et al. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in neutropenic oncohematological patients. Plos One. 2021;16(4):e0251010.
90. Grigg SE, Loh Z, Estacio O, Johnson DF, Hawkes EA, Grigg A. Urine cultures at the onset of febrile neutropenia rarely impact antibiotic management in asymptomatic adult cancer patients. Support Care Cancer. 2019;27(4):1223-7.
91. Zgheib H, El Zakhem A, Wakil C, Cheaito MA, Cheaito R, Finianos A, et al. Role of urine studies in asymptomatic febrile neutropenic patients presenting to the emergency department. World J Emerg Med. 2021;12(2):99.
92. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: a ten-year longitudinal study. J Infect Public Health. 2019;12(3):364-6.
93. Çalık Ş, Arı 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.

94. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2019;63(11):e01250-19.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı - Soyadı : Hasan Öksüzoglu

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2018 – 2023 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD/Ankara

2011 – 2017 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / İstanbul

III- Mesleki Deneyimi

2018 Mart – 2023 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Asistan hekim

2017 Kasım – 2018 Mart Çankırı Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yazılı Bildiriler

1) Hasan Öksüzoğlu, Duygu Mert, Servet Kölgeliler, Mustafa Ertek

Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Suam Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların
Bir Aylık Enfeksiyon Hastalıkları İçin Harcanan Tanı ve Tedavi Maliyetleri

2) Duygu Öcal, Elif Tuğçe Güner, Hasan Öksüzoğlu, Gül Erdem

İdrar Örneklerinden Elde Edilen *Escherichia Coli* İzolatlarında Fosfomisin MİK

Değerleri – 9. Türkiye EKMUD Uluslararası Online Kongresi 2021

VI- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde katıldığı eğitim seminerleri

1) Enfeksiyon Hastalıklarında Uluslararası Forum - İnfeksiyon Dünyası, 2019,
İstanbul/Türkiye

2)SBÜ 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Sempozyumu 2019,
İzmir/Türkiye

3) KLİMİK VHÇG Hepatit Akademisi, 2021, On-line

4) İnfeksiyon Dünyası Çalıştay1, 2022, Ankara/Türkiye

9. EKLER

EK-1. Tez Konusu Onam Formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Hasan ÖKSÜZOĞLU
Uzmanlık Öğrencisi TC Kimlik No	
Kurumu	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu	Febril nötropenik hastalarda C-reaktif Protein ve prokalsitoninin enfeksiyon ve mortalite göstergesi olarak değerlendirilmesi
1. Tez sorusu	Febril nötropenik hastalarda C-reaktif protein ve prokalsitoninin enfeksiyon ve mortalite göstergesinde hangisi daha duyarlıdır?
2. Arka Plan ve Gerekçe	Febril nötropeni kanser hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle tanının erken konması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması önemlidir. Bu tez çalışmada febril nötropenik hastalarda C-reaktif protein ve prokalsitonin arasında sepsisin şiddeti ve tanımlanmasında bir farklılık olup olmadığını, mortalite göstergesi olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.
3. Araştırmanın amacı	Medikal Onkoloji ve Hematoloji Klinikleri'nde 10 Aralık 2020-10 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilen febril nötropenik hastaların atak başlangıcında ve tedavi sonundaki kantitatif C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri retrospektif olarak gözden geçirilerek febril nötropenik hastalarda enfeksiyon ve mortalite varlığını doğru ve güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmek amaçlanmıştır. CRP ve PCT sadece atak başlangıcı ve sonundaki değerler yerine takip sırasında tüm sonuçlar dikkate alınarak değerlendirilmesinde yarar var.
4. Hipotez	Günümüzde, yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları sonucu kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu enfeksiyonlar önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır. Nötropenik hastalarda ciddi enfeksiyona veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı ateşi ayırmak zordur. Enflamasyon ve enfeksiyon beklenenden daha silik klinik belirti ve bulgularla seyrederek ve çoğu durumda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Ateşin gerçek nedenini saptamak her zaman mümkün olmayabilir. Nötropenik hastaların sadece % 30-50'sinde ateş kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilen enfeksiyonlar iken, diğer durumlarda kaynak saptanamamaktadır. Bu nedenle erken enfeksiyonu gösterebilecek, spesifik, hızlı ve yüksek etkinlikli belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla akut faz proteinlerinden CRP (C-reaktif protein) ve SAA (Serum Amiloid A), proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-8), solubl adezyon molekülleri (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, interselektin adezyon molekülü-1) ve son zamanlarda prokalsitoninin serum ve plazma konsantrasyonları ölçülerek bunların nötropenik ateşin sebebi olabilecek enfeksiyonları tanımlamada yararlı olup olmayacağı üzerinde çalışılmaktadır. En iyi bilinen akut faz reaktanı olan CRP bu amaçla halen sık olarak kullanılmaktadır. CRP, enfeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış veya nötropenik hastalarda prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonların tanımlanmasında spesifik olarak kullanılabileceği de belirtilmiştir.
5. Araştırma türü/tasarım	Retrospektif dosya çalışması

6. Araştırmanın gerçekleştirileceği yer	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği, Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi
7. Araştırmanın uygulanacağı popülasyon	Febril nötropenik hastalar
8. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları	Febril nötropenik hastalarda C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri Bu değerlerin enfeksiyon ve mortalitedeki duyarlılıklarının karşılaştırılması
9. Araştırma Basamakları	10 Aralık 2018-10 Aralık 2021 tarihleri arasında Medikal Onkoloji ve Hematoloji Klinikleri'nde takip edilen kanser hastalarında febril nötropeni gelişenler çalışmaya alınacaktır. Mevcut tanılar ile birlikte hastaların diğer sonuçlarına retrospektif dosya taraması olarak elektronik ortamda ulaşılabilecektir. Önceden hazırlanmış bir forma hastaların demografik verileri ve diğer bilgileri kayıt edilecektir. Formda hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, hastanın yaşı, altta yatan hastalık (solid tümör, akut myeloid lösemi, akut lenfoid lösemi, KML; Hodgkin lenfoma, multiple myeloma, MDS/MPN, diğer), antibiyotik tedavisi başlangıcında ve sonunda beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötropeni süresi, hemoglobin, trombosit sayısı, C-reaktif protein, prokalsitonin, sedimentasyon hızı, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfotaz, albumin, kan üre azotu, kreatinin, tam otomatik idrar tetkiki, ateş, ateş süresi, mukozit varlığı, kan kültürü, kateter kültürü, idrar kültürü, balgam kültürü, yara kültürü, gaita kültürü, akciğer grafisi, başlanan antibiyotik tedavisi, tedavi süresi, mortalite ile ilgili bilgiler kayıt edilecektir.
10. Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç	200 hasta alınacaktır.
11. İstatistiksel yöntemler	İstatistiksel verilerin karşılaştırılmasında SPSS for Windows programı kullanılacak, veriler istatistik paket programına girilecek ve aynı paket program kullanılarak analizleri gerçekleştirilecektir. Tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar frekans dağılımı ve yüzde ile ölçüm olanlar ise ortalama ($\pm$) standart sapma ve ortanca (en büyük, en küçük değerler) olarak sunulacaktır. Hasta gruplarının kategorik verilerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ölçümle belirtilen verilerinin karşılaştırılmasında parametrik ve non-parametrik hipotez test koşulları değerlendirilerek independent sample t-test, One-way ANOVA, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanlar kullanılacaktır. Çalışma kapsamında elde edilecek verilere göre ek istatistiksel yöntemler kullanılabilecektir. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12. Etik Konular	Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.
13. Anahtar kelimeler	Febril nötropeni; C-reaktif protein; prokalsitonin
Hakemin kararı	(x) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI KURUMU TARİH	Prof. Dr. Hürrem bodur 20.11.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Hasan ÖKSÜZOĞLU
Kurumu	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu	Febrilnötrepnik hastalarda C-reaktif Protein ve prokalsitoninin enfeksiyon vemortalite göstergesi olarak değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu	Uygun
2-Arka Plan ve Gerekçe	Uygun
3-Araştırma amacı	Uygun
4-Hipotez	Uygun
5-Araştırma türü/tasarım	Uygun
6- Araştırma yeri	Uygun
7- Araştırmaya katılanlar/denekler	Uygun
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri	Uygun
9- Araştırma Süreçleri	Uygun
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç	Uygun
11- İstatistiksel yöntemler	Uygun
12-Etik Öngörü	Uygun
Hakemin kararı	(x) Tez konusu uygundur.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Servet KÖLGELİER 27.11.2020

EK-2. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Febril Nötropenik Hastalarda C-Reaktif Protein Ve Prokalsitoninin Enfeksiyon Ve Mortalite Göstergesi Olarak Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Anksiyon Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA		
	TELEFON	0 312 336 96 81		
	FAKS	0 312 336 96 81		
	E-POSTA	cayide.siprak@sağlık.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Duygu MERT		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK v.b. gibi kayıtlardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN ACIK ADI	Febril Nötropenik Hastalarda C-Reaktif Protein Ve Prokalsitoninin Enfeksiyon Ve Mortalite Göstergesi Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BELGELENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No: 2021-02/1045	Tarih: 24.02.2021	Yokarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel öneminde bulunmuşluğuna toplanmış katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Lütfi DOĞAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☐
Prof. Dr. F. Nur BARAN-AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Tünel Resat AYDOS	Farmakoloji	Bağkent Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Meriç KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Nuran ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒
Uzm. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Uzm. Dr. Bahar UNCÜ ULLU	Hematoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Ayşe ÖCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık M.İ.	E ☐	K ☒	E ☐ H ☐
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBU Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒

* Toplandı Bulunma