

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİ SERVİSİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN
AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA
KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖTROPENİDE PANDEMİ ÖNCESİ
VE SONRASI NÖTROPENİK ENFEKSİYONLARA
YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SULTAN ECE ÖZAYDIN ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİ SERVİSİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN
AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA
KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖTROPENİDE PANDEMİ ÖNCESİ
VE SONRASI NÖTROPENİK ENFEKSİYONLARA
YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SULTAN ECE ÖZAYDIN ÜNAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İNCİ ALACACIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AML)	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Etiyoloji.....	2
2.1.4. Tanı.....	3
2.1.5. Ayırıcı Tanı	3
2.1.6. Klinik Özellikler.....	4
2.1.7. Prognoz.....	4
2.1.7.1. Hastayla ilgili faktörler.....	4
2.1.7.2. AML ile ilgili faktörler.....	6
2.1.8. Laboratuvar bulguları.....	6
2.1.9. Tedavi.....	7
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ (FEN).....	8
2.2.1. Tanım:	8
2.2.2. Klinik tanı:.....	8
2.2.3. FEN Gelişiminde Risk Faktörleri:	8

2.2.3.1. Hastalıkla ilişkili faktörler:	8
2.2.3.2. Hasta ile ilişkili faktörler:	9
2.2.3.3. Tedavi ilişkili faktörler:	9
2.2.4. Nötropenik Ateş Sendromları.....	10
2.2.5. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler	11
2.2.6. Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi:	14
2.2.7. Klinik.....	15
2.2.8. Laboratuvar ve Radyoloji.....	15
2.2.9. Biyobelirteçler	16
2.2.9.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	16
2.2.9.2. Prokalsitonin (PCT).....	17
2.2.10. Tedavi.....	17
2.3. COVID 19 PANDEMİSİ	20
2.3.1. COVID-19 Pandemisinde AML Yönetimi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. İstatistik.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	41
6. KAYNAKÇA	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ECOG Performans Skalası	5
Tablo 2. Karnofsky Performans Skalası	5
Tablo 3. FEN atakları esnasında izole edilen mikroorganizmalar.....	13
Tablo 4. FEN atakları sırasında ciddi komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalar.....	14
Tablo 5. FEN atakları sırasında ciddi komplikasyon gelişimi açısından düşük riskli hastalar	15
Tablo 6. Pandemi öncesi ve sonrası tanı almış tüm hasta grubunun demografik özellikleri ...	25
Tablo 7. FEN atağı esnasında hastaların almakta olduğu kemoterapi protokolleri.....	27
Tablo 8. Pandemi öncesi ve sonrası gerçekleşen tüm nötropenik enfeksiyon ataklarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 9. Ataklarda kültür alınma sonuçları	31
Tablo 10. Ataklarda alınan kültürlerde üreme sonuçları	31
Tablo 11. Pandemi sonrası ataklarda antibiyotik başlama nedenleri.....	32
Tablo 12. Ataklarda kullanılan görüntüleme yöntemleri.....	33
Tablo 13. Ataklarda elde edilen görüntüleme bulguları	34
Tablo 14. Bakteriyemi ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi	35
Tablo 15. Mortalite ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi	36
Tablo 16. Sağkalım üzerine etki eden faktörler.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. AML risk grubuna göre ortalama sağkalım sonuçları.....	39
Şekil 2. Hematolojik maligniteden transforme AML ve diğer FAB sınıflaması grubunun ortalama sağkalım sonuçları	40



KISALTMALAR

AC Hastalığı: Akciğer Hastalığı

AFR: Akut Faz Reaktanı

AKIT: Allojenik Kök Hücre Nakli

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALB: Albümin

AML: Akut Myeloid Lösemi

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı

APL: Akut Promyelositik Lösemi

ARA-C: Sitozin Arabinozid

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

ATRA: All-Trans Retinoik Asit

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BMI: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

CDI: Klinik Kanıtlı Enfeksiyon

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

FEN: Febril Nötropeni

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FUO: Nedeni Belirlenemeyen Enfeksiyon

HB: Hemoglobin

HRCT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

IDSÄ: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IL: İnterlökin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

KNS: Koagölaz Negatif Stafilokok

KRE: Kreatinin

KVS Hastalığı: Kardiyovasküler Sistem Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MDI: Mikrobiyolojik Kanıtlı Enfeksiyon

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MPN: Myeloproliferatif Neoplazi

MR: Manyetik Rezonans

MRD: Minimal Rezidüel Hastalık

MRSA: Metisilin Dirençli Stafilococcus Aureus

NEU: Nötrofil

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı

OKIT: Otolog Kök Hücre Nakli

PAAG: Posteror anterior Akciğer Grafisi

PCT: Prokalsitonin

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PLT: Platelet

RT-PCR: Reverz transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

SOFA Skoru: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SSS: Santral Sinir Sistemi

SVK: Santral Venöz Kateter

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TRM: Tedavi İlişkili Mortalite

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

USG: Ultrasonografi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

WBC: Beyaz Kan Hücresi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tez sürecinde, akademik yaklaşımıyla örnek olan, bilgi ve becerilerini her fırsatta paylaştan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacıoğlu'na,

Tez sürecime kıymetli katkılarda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan sayın Dr. Öğretim Üyesi Sema Alp Çavuş'a,

Tezimin istatistiksel analizini yapan sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Elçin Erdoğan'a,

Asistanlıkta geçirdiğim 4 yılı tebessüm ve özlemle anmama vesile olan, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim canım eşkidemlilerime,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem Melek, canım babam Adil, ilk oyun arkadaşım kardeşim Halim, bana yeri geldiğinde annelik yeri geldiğinde kardeşlik yapan, hayatımın neşesi küçük kızkardeşim kakim İrem'e,

Sabrı ve manevi desteği ile beni yalnız bırakmayan, varlığıyla yaşamıma güzellikler ve anlam katan hayat arkadaşım, sevgili eşim Hüseyin'e çok teşekkür ederim.

Dr. Sultan Ece Özaydın Ünal

İzmir-2022

**HEMATOLOJİ SERVİSİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN AKUT MYELOİD
LÖSEMİ TANILI HASTALARDA KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖTROPENİDE
PANDEMİ ÖNCESİ VE SONRASI NÖTROPENİK ENFEKSİYONLARA
YAKLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sultan Ece ÖZAYDIN ÜNAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Giriş: Akut myeloid lösemi hastalarında enfeksiyon morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Bu nedenle enfeksiyonları erken dönemde fark edebilmek ve uygun tedavi rejimlerini belirlemek hayati öneme sahiptir. Ampirik antibiyotik seçiminde her kliniğin kendi etken profili önemli rol oynamaktadır. COVID-19 pnömonisi akut solunum güçlüğü, sepsis gibi ölümcül seyredabilen kliniklere neden olur. COVID-19 pandemisi sağlık alanında pek çok değişikliği de beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada pandemi öncesi dönem ile, pandemi döneminde değişen şartlarda nötropenik enfeksiyon yaklaşımı, etken profilini, tedavi rejimlerini ve mortalite oranlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji kliniğinde 01/01/2017 ve 01/05/2022 tarihleri arasında takip edilen AML tanılı 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, kültür sonuçları, görüntüleme sonuçları ve enfeksiyon atağının mortalite ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 42'si kadın 58'i erkek 100 hasta dahil edildi. 100 hastada toplam 198 enfeksiyon atağı kaydedildi. Hastaların yaş ortalaması $59,1 \pm 12,8$ yıl olarak bulundu. İncelenen 198 atağın %19,2'si mortalite ile sonuçlandı. Atakların %49,7'sinde bakteriyemi saptandı. Medyan 14,23 aylık izlem sonunda %36'sının (36 hasta) halen hayatta, %64'ünün ex (64 hasta) olduğu tespit edildi. Ortalama hastanede yatış süresi $125,5 \pm 86$ gün saptandı. En çok verilen kemoterapi %42,4 ile ARA-C + İdarabucin (7+3)'ü. Bakteriyemi gelişen hastalarda en sık tespit edilen bakteri koagülaz negatif stafilokok (%34,2) olarak bulundu; bunu ESBL negatif E. coli (%24,5) takip etti.

% 51 hasta pandemi öncesi dönemde %49 hasta pandemi döneminde tanı almıştı. İki grup karşılaştırıldığında ateş saptanan atakların sıklığında, ortalama hastanede yatış süresinde, ortalama CRP, albümin ve kreatinin değerlerinde, profilaktik antifungal kullanımında farklılıklar tespit edildi. Mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör ihtiyacı, parenteral nütrisyon ihtiyacı, bakteriyemi gelişmesi, hastanın remisyonda olmaması, uzamış nötropeni mortalite ile ilişkili bulundu. Yaş, FEN atak sayısı, diyabetes mellitus ve akciğer hastalığına sahip olma, AML risk grubu, hematolojik maligniteden transforme AML sağkalımla ilişkili bulundu.

Sonuç: Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinin lokal epidemiyolojik verilerde izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profil sonuçlarına göre hızlı şekilde düzenlenmesi ve klinik gidiş ile mikrobiyolojik verilere göre gerekirse modifiye edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada en doğru ve akılcı yaklaşımdır. Olguların izole hasta oldalarında takip edilmesi, alınan pandemi önlemleri sayesinde pandemi döneminde nötropenik enfeksiyon etmenlerinde ve mortalite oranlarında farklılık izlenmemiş, hastanede yatış döneminin kısalmasının hasta izleminde olumsuz katkısı olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, COVID-19 pandemisi, enfeksiyon, AML

EVALUATION OF THE APPROACH TO BEFORE AND AFTER PANDEMIC NEUTROPENIC INFECTIONS IN CHEMOTHERAPY-RELATED NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED IN THE HEMATOLOGY SERVICE

Dr. Sultan Ece ÖZAYDIN ÜNAL

Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine

35340 Inciraltı/İZMİR

ABSTRACT

Introduction: Infection is one of the most important cause of morbidity and mortality in patients with acute myeloid leukemia. For this reason, it is vital to be able to detect infections at an early stage and to determine appropriate treatment regimens. The pathogen profile of each clinic plays an important role in empirical antibiotic selection. COVID-19 pneumonia causes clinical manifestations such as acute respiratory distress and sepsis, which can be fatal. The COVID-19 pandemic has brought with it many changes in the field of health. In this study, we aimed to comparatively evaluate the neutropenic infection approach, agent profile, treatment regimens and mortality rates in the pre-pandemic period and during the pandemic period.

Materials and Methods: 100 patients diagnosed with AML followed between 01/01/2017 and 01/05/2022 at Dokuz Eylül University Hospital Hematology Clinic were included in the study. The demographic characteristics of the patients, laboratory parameters, culture results, imaging results and whether the infection attack resulted in mortality were recorded.

Results: A total of 100 patients, 42 female and 58 male, were included in the study. In 100 patients, 198 episodes of FN were reported. The mean age of the patients was 59.1 ± 12.8 years. 19.2% of the 198 attacks evaluated resulted in mortality. Of the 198 episodes, %49,7 were microbiologically documented. At the end of a median follow-up of 14.23 months, 36% (36 patients) were still alive and 64% were found to be ex (64 patients). Mean duration of hospitalization was $125,5 \pm 86$ days. The most commonly used chemotherapy was ARA-C + Idarabucin (7+3) with 42.4%. The most common bacterium detected in patients with bloodstream infection was coagulase-negative staphylococcus (34.2%); this was followed by

ESBL negative *E. coli* (24.5%). 51% of the patients were diagnosed during the pre-pandemic period, 49% of the patients were diagnosed during the pandemic period. When the two groups were compared, differences were found in the frequency of febrile attacks, mean duration of hospitalization, mean CRP, albumin and creatinine values, and prophylactic antifungal use. Need for mechanical ventilator, need for vasopressor, need for parenteral nutrition, development of bacteremia, not being in remission, prolonged neutropenia were found to be associated with mortality. Age, number of FN episodes, having diabetes mellitus and lung disease, AML risk group, AML transformed from hematological malignancy were associated with survival.

Conclusion: It is the most accurate and rational approach to reduce morbidity and mortality in the empirical treatment of febrile neutropenic patients, rapidly regulating the frequency of microorganisms isolated in local epidemiological data and the susceptibility profile results, and modifying them according to clinical course and microbiological data, if necessary. The follow-up of the cases in isolated rooms and the pandemic precautions taken, no difference was observed in neutropenic infection factors and mortality rates during the pandemic period, and the shortening of the hospitalization period did not have a negative effect on patient follow-up during this period

Keywords: Febrile neutropenia, COVID-19 pandemic, infection, AML

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut myeloid lösemi (AML), malign hematopoietik öncül hücrelerin klonal çoğalmasından kaynaklanır. AML hastalarında uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ile sağkalım sürelerini uzatmak amaçlanırken, hastalığa ve kemoterapilere bağlı kemik iliği süpresyonu gelişmekte, hastane yatış süresi uzamaktadır. Bu hastalarda özellikle nötropenik dönemde ciddi enfeksiyon gelişme riski artmaktadır. Kemoterapi alan veya nötropenik olan hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeni ile enfeksiyonun beklenen klasik semptom ve bulguları olmayabilir. Bu hastalarda tek semptom ateş olabildiği için, nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyon ile ilişkili kabul edilmeli ve acil olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Öte yandan afebril nötropenik hastalar, enfeksiyon belirti ve bulguları varsa FEN atağı gibi tedavi edilmelidirler. Hastanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavinin başlanması hayati öneme sahiptir. Febril nötropenik atakların geriye dönük incelenmesi lokal epidemiyolojik bilgilerin eldesi ve enfeksiyon yönetiminde düzenlemeler için gereklidir.

Aralık 2019'da Çin'den tüm dünyaya yayılan SARS-CoV2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. COVID-19 pnömonisi akut solunum güçlüğü, sepsis ve çoklu organ yetmezliği, koagülasyon faktörlerinde etkilenime neden olabilmektedir. COVID-19 pandemisi immünsüpresif hastaların yoğunlukta olması nedeni ile tüm onkolojik alt uzmanlık dallarında tedavi ve hastalık yönetimini büyük ölçüde etkilemiştir. Bu dönemde AML yönetiminde de sık COVID PCR testi ile sağlık personelinin enfeksiyon taramasının yapılması, sağlık personelinin enfeksiyon açısından eğitimi, servis yatışlarında ve ayaktan kemoterapi öncesi hastalardan COVID PCR testi taraması yapılması, kemoterapilerde doz modifikasyonu, hastaların mümkün olduğunca ayaktan takibi gibi önlemler alınmıştır. AML agresif seyirli ve en kısa sürede tedavisine başlanması gereken bir hastalık olduğu için gerekli tedaviler pandemi döneminde de hastalara ulaşmıştır.

Literatürde pandemi dönemi nötropenik enfeksiyon yönetiminin pandemi öncesi dönemle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada pandemi döneminde COVID-19 bulaş riskinin azaltılması amacıyla gerçekleşen değişikliklerin, pandemi öncesi döneme göre FEN yaklaşımında, kültür üremelerinde saptanan patojenlerde ve sağkalımda yaratabileceği etkilerinin geriye dönük taranarak karşılaştırılması ve literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AML)

2.1.1. Tanım

Akut myeloid lösemi (AML), farklılaşma yeteneği azalan myeloid öncül hücrelerin klonal çoğalması ile karakterize, fenotipik ve genetik olarak heterojen malign hematolojik hastalıktır. AML’de çoklu sayıda gen mutasyonu vardır ve bu mutasyonların gerçekleşmesi hematopoietik kök hücrelerin klonal transformasyonuna neden olur¹.

AML, her ne kadar çoğunlukla kemik iliğini ve periferik kanı tutsa da ekstramedüller dokuda da ortaya çıkabilir².

2.1.2. Epidemiyoloji

American Cancer Society verileri incelendiğinde 2022 yılında tahminen 60,650 yeni lösemi vakası görülmesi ve bunların 20,050’sinin AML olması beklenmektedir. 2022 yılında tahmini yeni kanser tanılarının %1,045 oranında AML olması ve kansere bağlı ölümlerin %1,89’unun AML’ye ikincil görüleceği düşünülmektedir³.

Yaşa göre uyarlanmış 2015- 2019 yılları National Cancer Institute verilerine göre yeni tanı konulan AML hastası sayısı yılda 4,1/100.000, AML’ye bağlı ölüm sayısı ise yılda 2,7/100.000’dir⁴.

AML tanısı alan hastaların %60’ı 65 yaş ve üzerindedir. AML tanısı konduğunda hastaların ortalama yaşı 68’dir ve mortalite yaş ile beraber artar. Ölümlerin %72’si 65 yaş ve üzerinde görülür; AML ortalama ölüm yaşı 72’dir. Tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağ kalım %25’tir⁴.

AML erkeklerde kadınlara göre daha sık görülme eğilimindedir. Bununla birlikte her iki cinsiyette de yaşam boyu ortalama AML olma riski yaklaşık %0.5’tir⁵.

2.1.3.Etiyoloji

Etiyolojide ailevi genetik mutasyonlar, çevresel faktörler, genetik anomaliler, ilaç kullanımı (alkilleyici ajanlar, Topoizomera II inhibitörleri), hematolojik hastalıklar yer alır. Çevresel faktörler; kimyasallara (benzen, organik çözücüler, etilen oksitler ve herbisitler) maruz kalma, radyasyon, tütün vb. olarak sıralanabilir. İyonize radyasyon maruziyeti AML gelişim ihtimalini artırmaktadır⁶⁷⁸⁻¹⁰.

2.1.4. Tanı

Kemik iliği aspirasyonu AML şüphesi olan hastalarda tanı sürecinin rutin bir parçasıdır. Kemik iliği biopsisi opsiyonel kabul edilmekle birlikte kemik iliği aspirasyonundan örnek gelmemesi durumunda (dry tap kemik iliği) gereklidir¹¹.

Kemik iliği biyopsisi, hücresellik ve histopatolojik veriler ile hematopoietik hücrelerin oranı ve olgunlaşması hakkında tamamlayıcı bilgi sağlar. Ayrıca immünohistokimya tarafından desteklenen histolojik değerlendirme, MDS ile AML ayrımını yapmayı kolaylaştırır bununla birlikte başka bir şekilde tanımlanmamış AML alt grubu vakaları için sınıflandırmayı doğrulayabilir^{12,13,14,15}.

Çok parametrelili (genellikle en az 3 ila 4 renkli) akış sitometrisi kullanılarak immünofenotipleme, yeni tespit edilmiş bir akut lösemnin kesin tanısı için gereklidir.

Sitogenetik; kromozom analizi ve floresans in-situ hibridizasyon (FISH) tekniklerini kapsar. Sitogenetik metafaz hücrelerinin boyanmasını içerir ve bu nedenle bölünen hücreler gerektirir bu nedenle kemik iliğindeki malign hücreler daha sık olduğu ve daha yüksek mitotik orana sahip olduğu için analiz için hücre kaynağı olarak periferik kan yerine kemik iliği aspirasyonu tercih edilir¹⁶. Sitogenetik ayrıca hastalık kinetiğinin izlenmesi, yanıt değerlendirmesi, klonal evrimin karakterizasyonu, hedefe yönelik tedavilerin seçimi için de önemlidir^{12,14}.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Pansitopeni tablosu ile prezente olan pek çok kemik iliği bozukluğu vardır ve AML ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Blast oranı normal olup pansitopenisi olan hastalarda ayırıcı tanıda aplastik anemi, vitamin B12-folat eksikliği gibi beslenme bozuklukları, alkol kullanımı ya da enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması, otoimmün hastalıklar ve hemafagositik lenfhistiyozis düşünülmelidir.

Diğer hematolojik maligniteler, klinik tablo veya hücresel morfoloji temelinde AML'ye benzeyebilir. Kemik iliği fibrozisine neden olmuş miyeloproliferatif bozukluklar da nadiren artmış blast oranı ile kendini gösterebilir. Kemik iliği dokusunun fibrozis, tümör veya granülom ile yer değiştirmesi nadiren de olsa pansitopeniye neden olur ve AML'yi taklit eder^{15,17-19}

2.1.6. Klinik Özellikler

AML'li hastalar başlangıçta sayısız şekilde ortaya çıkabilir. Bazı vakalar rutin kan çalışması sırasında keşfedilirken, diğerleri enfeksiyon, kanama veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi semptomatik komplikasyonlarla kendini gösterebilir²⁰.

AML hastaları genellikle hastalığa spesifik olmayan iştahsızlık, halsizlik gibi semptomların yanı sıra pansitopeni tablosunun yol açtığı enfeksiyona yatkınlık, kanama bulguları (diş eti kanaması, burun kanaması, gis kanama, menoraji, ekimoz) ve bunların kombinasyonları ile hastaneye başvurur. Anemiye bağlı solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, efor dispnesi gibi yakınmalar görülebilir⁷.

Cilt bulguları genellikle trombositopeniye bağlı gelişen peteşi purpura olup hastaların %13'ünde lösemik cilt tutulumuna rastlanabilir²¹.

Orofarinks ve ağız içi muayenesi ile lökopeniye bağlı ağız içi yaralar, herpetik lezyonlar, özellikle monositik formlara bağlı ortaya çıkan diş eti hiperplazisi de muayene ile tespit edilebilir²².

Primer hastalığa bağlı ateş seyrek görülmekte olup ateş yanıtı genellikle nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyon ve sepsis tablosunda görülür. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu tanı anında nadirdir, ancak hastalığın seyrinde genellikle hipervizkositeye bağlı ortaya çıkar. Hipervizkositeye bağlı küçük damarlarda oklüzyon buna bağlı olarak geçici iskemik atak, inme, multi-organ yetmezliği tablosu ve ölüm gelişebilir. AML hastalarında lenfadenopati nadirdir ancak hepatomegali ve splenomegali yaklaşık %10 hastada saptanabilir¹⁷.

Yüksek tümör yüküne veya tedavi sürecine bağlı olarak spontan tümör lizis sendromu gelişebilir; laboratuvarında hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatem, LDH düzeylerinde artış, akut böbrek yetmezliği saptanabilir ve bunlara bağlı gelişen klinik semptomlar bu komplikasyona bağlı görülebilir¹⁷.

2.1.7. Prognoz

Prognostik faktörler; hasta özellikleri ile ilgili olanlar ve AML klonuna özgü özellikler ile ilgili olanlar olarak ayrılıp incelenebilir.

2.1.7.1. Hastayla ilgili faktörler

Artan yaş olumsuz bir prognostik faktördür¹⁸.

Sitogenetik, moleküler genetik, AML tipi (yani de novo AML; MDS veya MDS/MPN öyküsü olan AML; terapiyle ilişkili AML) ve performans durumu gibi risk faktörlerini hesaba kattıktan sonra bile, yaşlı hastalar daha genç hastalardan daha kötü sonuçlara sahiptir, bu da

yaşa bağılı bilinmeyen faktörlerin etkisini düşündürür. Bununla birlikte, yalnızca yaş faktörü, daha yaşlı bir hastaya potansiyel küratif tedavi önermemek için bir neden olmamalıdır¹⁹, çünkü yaş, TRM (tedavi ilişkili mortalite) veya tedaviye direnç için en önemli prognostik faktör değildir. Hastanın performans durumu, komorbiditeleri, komorbiditelerinin yönetim durumu da dikkatli şekilde değerlendirilmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır²³.

Karnofsky ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası hastaların standardizasyonu açısından kullanılan skalalardır ²⁴⁻²⁶. (Tablo 1ve 2)

Tablo 1. ECOG Performans Skalası

ECOG PERFORMANS SKALASI
0-Normal aktivitesini sürdürebilen
1- Günlük yaşantısını katlanılabilir derecede olan tümör bulguları ile sürdürebilen
2- Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan fakat vaktinin % 50"sinden fazlasını yatak dışında geçiren
3- Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50"sinden fazlasını yatağa bağılı sürdürmek zorunda kalan
4- Çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağılı olarak geçiren

Tablo 2. Karnofsky Performans Skalası

KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI
100 Şikayeti yok, hastalık bulgusu yok, normal
90 Normal aktivitesini sürdürebilen, hastalık şikayet veya bulguları minimal
80 Normal aktivitesine yakın, hastalığa ait bazı belirti ve bulguları olan
70 Kendine bakabilen, ancak normal aktivitesi azalmış ve aktif çalışma yapamayan
60 Gerektiğinde yardımla fakat sıklıkla, kendi ihtiyaçlarını karşılayabilen
50 Sıklıkla yardımla ve medikal destekle ihtiyaçlarını karşılayabilen
40 Sürekli özel yardım ve bakım gerektiren
30 Ciddi düşkün olan ve hastane şartlarında yardım edilmesi gereken
20 Çok hasta, kesinlikle hastanede ve aktif destek tedavisine ihtiyacı olan
10 Ölümcül derecede olan

2.1.7.2. AML ile ilgili faktörler

AML ile ilişkili prognostik faktörler arasında beyaz küre sayısı (WBC), önceden MDS varlığı, sitotoksik tedavi öyküsü ve tanı anında lösemik hücrelerde sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler bulunur²⁷.

Kötü Risk Faktörleri²⁸

İleri Yaş (özellikle >60)

Kötü performans durumu (Karnofsky performans skoru <60)

Eşlik eden medikal komorbidite olması

Sitotoksik ajanlar ve radyoterapi öyküsü olması

Refrakter hastalık ve erken relaps gelişimi (<12 ay)

Hastalık öncesi myelodisplazi ve myeloproliferatif hastalık öyküsü olması

Yüksek beyaz küre sayısı (>30,000/L)

Tümör yükünü gösteren yüksek LDH ve komplikasyon riskini artıran düşük trombosit ve hemoglobin düzeyleri bazı kaynaklarda indirekt kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir³⁰

2.1.8. Laboratuvar bulguları

Akut myeloid lösemi hastalarında anemi ve periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisinde bozukluklar tespit edilebilir. Retikülosit genellikle normaldir²⁹.

Hastaların yaklaşık %75'inde kemik iliğinde üretimin azalması ve hücre yaşam süresinin kısalması nedeni ile tanı sırasında trombositopeni mevcuttur³⁰.

Lökositoz, ciddi nötropeni, eosinofili ve bazofili eşlik edebilir³⁰.

AML'li hastalarda biyokimyasal bozukluklar kullanılan ilaçlara bağlı, tümör lizis sendromu gibi paraneoplastik sendromlara da bağlı olabilir. Kullanılan antibiyoterapi ve kemoterapilere bağlı olarak hastalarda kusma, ishal, besin alımında azalma gibi metabolik problemler yaşanabilir. Tümör lizis sendromunda hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği görülür. AML'li hastalarda ayrıca hipokalsemi ve laktik asidoz da görülen metabolik bozukluklar arasındadır³¹.

2.1.9. Tedavi

AML tedavisi karmaşıktır; uygun destek hizmetleri ve deneyime sahip merkezlerde gerçekleştirilir. AML genellikle hızla ilerlediğinden tedavi genellikle 72 saat içinde başlatılır¹⁴.

Tedavinin amacı hastalığı kontrol etmek ve mümkün olduğunca hastalığın eradikasyonudur. Bu da ideal olarak, başlangıç tedavisi ile tam yanıtın indüklenmesi, ardından remisyonun derinleştirilmesi ve yanıt süresinin en üst düzeye çıkarılması için konsolidasyon ve/veya idame tedavinin izlenmesiyle elde edilir. Hematopoetik kök hücre nakli belirli hastalarda ileri tedavi seçenekleri arasındadır³².

Lösemiye ait klinik bulgu olmadığı halde tedaviden kaçan ve relaplara neden olan hücrelerin varlığı minimal rezidüel hastalık (MRD) olarak tanımlanır ve daha ileri tedavi yapılmadığında birkaç hafta veya ay içinde nükse yol açtığı varsayılır. Bu durum remisyon sonrası tedavilerin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır³³.

Günümüzde standart remisyon indüksiyon tedavisi, yedi gün sürekli infüzyon sitarabin ve üç gün süreyle daunorubicin infüzyonundan oluşmaktadır (7+3 rejimi). Daunorubicinin yerine diğer antrasiklinlerden olan idarubicin veya mitoxantrone da yaygın olarak kullanılmaktadır.

AML hastalarında tam remisyon, mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ ve kemik iliğindeki blast oranı %5'in altında olması şeklinde tanımlanır. Ayrıca tam remisyonunda ekstramedüller hastalık olmaması, auer cisimciği görülmemesi ve hastanın eritrosit transfüzyonundan bağımsız olması gereklidir³⁴.

Remisyon sonrası tedavi için üç temel seçenek vardır. Bu seçenekler; konsolidasyon kemoterapisi, otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKIT) veya allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AKIT). Bu yaklaşımların hasta için seçimi klinik ve sitogenetik prognostik faktörlere bağlıdır. En önemli prognostik faktör hastanın sitogenetik durumudur.

Çoğu araştırmalarda AML'de yaş göz önüne alındığında net bir ayrım çizgisi olmasa da 60 yaşın üzeri 'yaşlı yetişkinler' olarak kabul edilmiştir. Yaşlı hastalarda AML yönetimi zor bir konudur³⁵. Sonuçlar genç hastalardakinden daha olumsuz saptansa da yaşlı hastalarda daha iyi komorbidite yönetimi ve gelişmiş destekleyici bakım sayesinde TRM oranları düşmektedir. Bu nedenle, tedaviyi yönlendirmek için yaş tek başına belirleyici olmamalıdır³⁶.

Tedavi olmaksızın APL (AML M3), bir aydan daha kısa bir ortalama sağkalım ile AML'nin en malign formudur³⁷. APL tedavisi, diğer AML tiplerinden farklıdır ve toplamda bir ila iki yıllık tedaviyi kapsayabilen birkaç aşamadan oluşur ve en yüksek kür oranına sahiptir³⁸.

AML-M3 tanılı hastalarda indüksiyon tedavisinde ATRA (all trans retinoik asit) + cytarabin kullanılabilir. Konsolidasyon tedavisinde ATRA'nın dahil edildiği değişik kombine kemoterapi tedavileri uygulanmaktadır³⁴.

2.2. FEBRİL NÖTROPENİ (FEN)

2.2.1. Tanım:

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/ mm^3 olması veya 48 saat içerisinde 500 hücre / mm^3 'ün altına düşmesinin beklendiği durum olarak tanımlanmaktadır. Derin nötropeni mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/ mm^3 olmasıdır³⁹.

Nötropenik hastalarda ateş, oral yoldan ölçülen tek bir vücut sıcaklığının $\geq 38.3^\circ\text{C}$ (101°F) olması veya 1 saatlik dönem boyunca sürekli olarak $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (100.4°F) düzeyinde seyretmesidir. Ateş ölçümünün koltuk altından yapılması gerçek vücut sıcaklığını tam olarak yansıtmayabileceğinden önerilmemektedir. Ayrıca bağırsakta kolonize mikroorganizmaların çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girmemesi için nötropeni sırasında rektal ölçüm önerilmemektedir³⁹.

2.2.2. Klinik tanı:

Lösemili hastalarda, bozulmuş inflamatuvar yanıt nedeniyle sepsis ve enfeksiyonlarda immünkompetan hastalara göre farklı semptom ve bulgular görülebilir. Bu nedenle bir enfeksiyonun ve muhtemel odak noktasının tanımlanması büyük bir zorluk teşkil edebilir³⁹. Ancak ateş (vücut sıcaklığı $>38^\circ\text{C}$), hipotermi ($<36^\circ\text{C}$), kalp hızı >90 /dakika, takipne (dakikada >30 nefes), mental durum değişikliği, belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 ml) dahil 24 saatte /kg veya diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz >110 mg/dl veya 7.7 mmol/l) gibi enfeksiyon için tipik belirti ve semptomlar gösteren hastalarda sepsisten şüphelenilmelidir. Ayrıca, solunum semptomları (öksürük, burun akıntısı ve solunum sıkıntısı), mide-bağırsak semptomları (bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı) gibi bulaşıcı hastalıklarla ilişkili organa özgü semptomların ve bilinç bulanıklığının farkında olunmalıdır. Özellikle, döküntü, lokal ısı, şişlik, eksüda, dalgalanma veya ülserasyon gibi mukozit ve kutanöz belirtiler, lösemili hastada bulaşıcı hastalıkları düşündürülebilir⁴⁰.

2.2.3. FEN Gelişiminde Risk Faktörleri:

2.2.3.1. Hastalıkla ilişkili faktörler:

AML'de, bağışıklık hücrelerindeki niceliksel azalmanın organizmaları fırsatçı enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirdiği iyi bilinmektedir.^{41,42} Hümorale bağışıklık

sistemi de hastalıktan ve tedavisinden etkilenir ve hastaların çoğunda immünoglobulin eksikliği oluşur. IgG ve IgM eksikliği en sık görülendir⁴³.

2.2.3.2. Hasta ile ilişkili faktörler:

Yaş, akut lösemi tedavisi sırasında enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi için büyük bir risktir. Hem T hem de B hücre işlevi yaş ile azalacağı için bağışıklık sisteminin işlevi de doğal olarak yaşla birlikte azalır. Komorbidite varlığı hastalığın ve tedavinin hem morbidite hem de mortalite riskini artırır^{44,45}.

Yaş ve komorbidite yükü, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı riskini de artırmakta, ağır ve kontrol altına alınamamış komorbidite, akut lösemi hastalarında erken ölümün güçlü bir göstergesi olabilmektedir. Lösemide ölüm genellikle enfeksiyöz komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır^{46,47}.

Hastanın ileri yaşta olması (özellikle 65 yaş ve üzeri), kadın cinsiyette olması, vücut yüzey alanının fazla olması, kardiyovasküler, renal, endokrin veya pulmoner komorbiditelere sahip olması, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans puanının ≥ 2 olması, geçirilmiş FEN atağının olması ve beslenme durumunun kötü olması, FEN gelişme riskini artırmaktadır^{48,49}.

Malnütrisyon ciddi enfeksiyon gelişimi ve komplikasyonları için kritik bir risk olarak kabul edilmektedir. Düşük başlangıç beden kitle indeksi (BMI) ve tedavi kürleri sırasında belirgin kilo kaybı, daha düşük sağkalım ve hem bakteriyel hem de mantar enfeksiyonları ile ilişkili güçlü prognostik göstergelerdir^{50,51}.

Sosyoekonomik durum akut lösemi hastalarında enfeksiyon ve erken komplikasyonlar için bir risk faktörü gibi görünmektedir⁵². Son olarak, daha fazla hasta deneyimi ve alanında daha öne çıkmış kanser merkezlerinde daha düşük erken ölüm oranları da kaydedilmiştir⁵³.

2.2.3.3. Tedavi ilişkili faktörler:

Akut lösemi tedavisinde, genellikle yüksek doz ilaçlarla yoğun kemoterapi protokolleri uygulanır ve genellikle haftalarca süren uzun süreli nötropeni ile sonuçlanır. Hastalarda ciddi ve komplike enfeksiyonlar gelişme riski, nötropenin derecesi ve süresi ile ilişkilidir⁴¹. Enfeksiyöz komplikasyonlara karşı artan duyarlılıkla ilişkili faktörler arasında uzamış nötropeni, kurtarma kemoterapisi kullanımı ve nüksetmiş hastalık yer alır⁵⁴⁻⁵⁶.

Sitotoksik tedavi veya radyoterapi; lösemi hastalarında sıklıkla mukozit olarak adlandırılan mukozal bariyer hasarına neden olur. Mukozal bariyerin bozulması, kan dolaşımı

enfeksiyonlarına neden olma potansiyeli olan yerleşik mikroorganizmalar için bir giriş noktası oluşturmaktadır⁵⁷. Sonuç olarak enfeksiyonlar, Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus gibi daha geleneksel patojenlerden ziyade deride, ağız boşluğunda ve gastrointestinal sistemde yaşayan fırsatçı patojenler nedeniyle olmaktadır⁵⁸.

Clostridium difficile geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ile ilişkilidir⁵⁹. Ek olarak, antibiyotik kullanımının hastalarda çoklu ilaç direnci olan organizmalarla kolonizasyon riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Santral venöz kateterler (SVK'lar), akut lösemili hastaların uygun tedavisi için önemli bir araçtır. Bununla birlikte, SVK'lar bakteriler için kan dolaşımına bir giriş kapısı ve bakteri kolonizasyonu için bir potansiyeldir. Hastalar özellikle gram pozitif enfeksiyonlara karşı savunmasızdır^{60,61}. Santral hat ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının oranı 2/1000 kateter günü, olarak tahmin edilmektedir ve akut lösemide SVK yerleştirilmesini geciktirmek enfeksiyon riskinin azalmasını etkilemez. Nedeni belirlenemeyen sepsisi olan lösemi hastalarında SVK'ların ivedilikle çıkarılması her zaman düşünülmelidir⁶²⁻⁶⁴.

2.2.4. Nötropenik Ateş Sendromları

Nötropenik atak dönemine göre; ilk nötropenik ateş, persistan nötropenik ateş ve rekürren nötropenik ateş olarak sınıflandırılmaktadır⁶⁵. İlk nötropenik ateş, kemoterapiye bağlı nötropeni döneminde meydana gelen ilk FEN atağıdır. Persistan nötropenik ateş sendromu, yüksek riskli nötropenik hastalarda en az beş günlük, düşük riskli nötropenik hastalarda en az iki günlük ilk ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen devam eden ataktır. Rekürren nötropenik ateş sendromu ise geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi sırasında belirli bir ateşsiz periyot sonrası tekrarlamasıdır. Rekürren ateşlerin sayısı ve şiddeti nötropeni süresine bağlıdır⁶⁶.

Klinik ve mikrobiyolojik duruma göre de nötropenik ateş sendromları 3 kategoride değerlendirilmektedir⁶⁵.

Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş ateş: Klinik olarak bir enfeksiyon odağının olduğu ve bu odakla ilişkili bir patojenin izole edildiği ya da klinik olarak belirlenen bir odak olmasa da kan kültüründe mikroorganizmanın saptandığı nötropenik ateştir.

Klinik olarak belgelenmiş ateş: Klinik olarak bir nötropenik ateş odağının (selülit, pnömoni gibi) olduğu ancak ilişkili bir patojenin izolasyonunun olmadığı nötropenik ateştir.

Açıklanamayan ateş: Hem klinik enfeksiyon odağının olmadığı hem de kültürlerde bir patojen üremesinin görülmediği nötropenik ateştir.^{65,67,68}.

2.2.5. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler

Febril nötropenik atakların ancak %20-30'unda bir enfeksiyon kaynağı saptanmıştır^{35,69}. Sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusu bakteriyemi olsa da hastaların ancak %10-25'inde etken izole edilebilmiştir³⁵. Tanımlanan enfeksiyonların %80'inin hastanın endojen florasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁷⁰.

Febril nötropenide %5-10 oranında, hematolojik malignitenin kendisine, kemoterapi ve koloni stimüle edici (Granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) ajanların kullanımına, antibiyotiklere, transfüzyon ve alerjik reaksiyon gibi enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak da ateş ortaya çıkabilmektedir³⁵.

Bakteriler, nötropenik ateşte en sık saptanan etkenlerdir⁷¹.

Gram-negatif basiller (özellikle pseudomonas aeruginosa) 1980'li yıllara kadar nötropenik hastalarda en sık tespit edilen patojenlerken⁷² günümüzde pek çok merkezde Gram-pozitif mikroorganizmalar nötropenik hastalardaki kanıtlanmış enfeksiyonların yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Escherichia coli, Pseudomonas, Stenotrophomonas maltophilia, Enterobakter, Klebsiella, Serratia grubu, hastaların daha küçük bir bölümünde saptanır³⁵. Sık görülen gram-pozitif koklar arasında staphylococcus epidermidis, staphylococcus aureus ve streptokoklar bulunmaktadır; daha nadir görülen gram-pozitif organizmalar arasında corynebacterium jeikeium, bacillus spp, lactobacillus spp, cutibacterium (eski adı propionibacterium) acnes ve rhodococcus spp bulunur⁷³. Uzun süreli kalıcı santral venöz kateterlerin uygulanması, FEN ataklarında pseudomonas aeruginosa'yı kapsayan ampirik antibiyotik rejimlerinin kullanımı, gram-negatif etkenlere karşı kullanılan profilaktik antibiyotikler ve yeni kemoterapi rejimleri üreyen etkenlerin profilindeki değişikliklerin nedeni olarak kabul edilmektedir⁷³.

Gram-negatif bakteriler genellikle daha ciddi seyreden enfeksiyonlarda etken olarak saptanmaktadırlar. 2000'li yıllar öncesi dönemde tespit edilen etkenlerde gram-negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere doğru kaydığı görülmüştü, sonrasında antibiyotik dirençli gram negatif suşların ortaya çıkmasıyla birlikte gram-negatif bakterilere doğru dönüş olduğu görülmektedir^{71,74,75}. Saptanmış olan gram-pozitif, gram-negatif bakterilerin oranı 60:40'tır^{75,76}.

Staphylococcus epidermidis en sık görülen gram-pozitif patojendir ve gram-pozitif enfeksiyonların yaklaşık yarısını oluşturur ve diğer bakteriyel etkenlere göre daha az mortal seyirlidir⁷⁶. Gram-pozitif bakteriler arasında, Staphylococcus aureus (özellikle metisiline

dirençli suşlar), bazı viridans streptokoklar ve enterokoklar (özellikle vankomisin dirençli suşlar) ciddi enfeksiyonlara neden olabilir⁷⁷.

Anaerobik bakteriler sindirim sisteminde bol miktarda yer almakta olmasına rağmen, nötrojenik ateşli hastalarda seyrek tespit edilen patojenlerdir. Bununla birlikte nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, karın içi veya pelvik enfeksiyon, nötrojenik enterokolit (tiflit) ve anaerobik bakteriyemi patogeneze katkıda bulunabilirler.

Fungal patojenler nötrojenik ateşli yüksek riskli hastalarda görülür. İnvaziv mantar enfeksiyonu riski, nötrojeni süresi ve şiddeti, antibiyotik kullanımının uzaması ve kemoterapi sayısı ile birlikte artar⁷⁸.

Candida spp ve *aspergillus* spp, nötrojeni sırasında en invaziv mantar enfeksiyonlarıdır⁷⁹. *Candida* spp; gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve bozulmuş bağırsak epitel yüzeyinden translokasyon yoluyla kan dolaşımına katılır⁷⁸. *Aspergillus* spp ise havadaki sporların solunum yollarına inhale edilmesi ile etken olmaktadır⁷⁸. Kandidemi olan hastalarda çoğunlukla tek bulgu ateş olmaktadır. AML için standart remisyon-indüksiyon tedavisini takiben bildirilen kandidemiler genel olarak sitotoksik kemoterapi rejiminin 16. Günde gelişmektedir⁸⁰. Kemoterapi sonrası yaygın kandidiyazis gelişen hastalar arasında hepatosplenik tutulum sık görülür⁸⁰. *Aspergillus* spp, immünsüprese konakçıda sporların inhalasyonundan sonra ortaya çıkabilen yaygın bir fungal patojendir. Öncelikli olarak alt solunum yollarını etkiler, fakat aynı zamanda sinüs, merkezi sinir sistemi, kemik ve deri enfeksiyonuna da neden olabilir. Mukormikoz, immünsüprese konakçıda hayatı tehdit edici rino- orbito-serebral ve pulmoner enfeksiyonlara neden olabilir. *Fusarium* spp de immünsüprese hastada invaziv fungal enfeksiyona neden olma sıklığı giderek bir artan patojendir. FEN hastalarında görülen en yaygın viral etkenleri herpes virüsleri oluşturur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen enfeksiyonlara daha sık rastlanırken, diğer hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV enfeksiyonları daha nadir görülmektedir⁸¹. Febril nötropenide izole edilen etkenler: (Tablo 3) ³⁵

Tablo 3. FEN atakları esnasında izole edilen mikroorganizmalar

Sık saptanan organizmalar	Daha az sıklıkla saptanan organizmalar	Nadir saptanan organizmalar
Gram negatif	Gram negatif	Mantar
Escherichia coli	Proteus spp	Cryptococcus spp
Klebsiella spp	Haemophilus spp	Histoplasma capsulatum
Enterobacter spp	Serratia spp	Coccidioides spp
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	Mucorales
Citrobacter spp	Capnocytophaga canimorsus	Pneumocystis jirovecii
Acinetobacter spp	Legionella spp	Virüs
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	Herpes simplex virüs 1,2
Gram pozitif	Gram pozitif	Varicella zoster virus
Koagülaz negatif staphylococ	Bacillus spp	Cytomegalovirus
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	Epstein-Barr virus
Enterococcus spp	Stomatococcus spp	Human herpesvirus 6
Viridans grup streptococ	Corynebacterium jeikeium	Enteroviruses
Streptococcus pneumoniae		Respiratory syncytial virus
Streptococcus pyogenes		Influenza virus
Diğer bakteriler		Parainfluenza virus
Clostridium difficile		Diğer
Anaerobes		Babesia spp
Mycobacteria		Plasmodium spp
Mantar		Toxoplasma spp
Aspergillus spp		Strongyloides stercoralis
Candida spp		Nocardia spp

2.2.6. Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi:

Febril nötropeni geliştiğinde hastaların sepsise ve ölüme ilerleme ihtimalini öngörülmesi ve önlenmesi, nötropenik ateşin erkenden tanınması, hızlıca risk değerlendirmesinin yapılması ve zaman kaybetmeden uygun tedavinin başlanması hayati öneme sahiptir. Nötropenik ateşin gelişimini öngören risk faktörleri hastaya, hastalığa ve tedaviye bağlı olarak alt gruplar halinde incelenebilir⁸². Hastaya ilişkin yüksek risk faktörleri ileri yaş (özellikle 65 yaş ve üstü)⁸³⁻⁸⁶, obezite⁸⁷, mevcut komorbiditelere dayanan kötü performans durumu⁸⁸, kötü beslenme durumu⁸⁹ gibi faktörlerdir.

Hastaya verilecek tedavinin oral ya da IV, hospitalize edilerek ya da ayaktan takip edilerek verilmesi gibi durumların belirlenmesi için risk değerlendirmesi yapılması önemlidir. (Tablo 4 ve 5)

FEN hastalarında risk belirlemede en önemli parametre nötropenin düzeyi ve süresidir⁹⁰. Akut lösemi tedavisi için indüksiyon kemoterapisi alan ve AKIT yapılan hastalarda derin-uzamış nötropeni görülme sıklığı yüksektir. Yüksek risk olmayan nötropenik hastalarda klinik pratikte MASCC risk endeksinden yararlanılabilir^{65,78,83,92,93}

Tablo 4. FEN atakları sırasında ciddi komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalar^{82,91,92}

>7 gün, nötrofil <500 hücre/ μ L
Herhangi bir komorbid durum varlığı: -Hemodinamik instabilite -Oral ya da gastrointestinal mukozit meydana gelmesi (yutma güçlüğü ve diyare ile birlikte) -Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) -Yeni gelişen mental, nörolojik problem -İntravasküler kateter ya da kateter tünel enfeksiyonu -Yeni pulmoner infiltrasyon ya da hipoksi -Altta yatan kronik akciğer hastalığı -Kompleks enfeksiyon
Son 2 ay içinde alemtuzumab kullanımı
Ateş geliştiğinde hastanede yatıyor olmak
Kontrol altına alınamamış malignite
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (aminotransferaz seviyesinin normalin 5 katından yüksek olması) ya da böbrek yetmezliği (glomeruler filtrasyon hızı <30 mL/min)
MASCC skoru <21

Tablo 5. FEN atakları sırasında ciddi komplikasyon gelişimi açısından düşük riskli hastalar⁹³

Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;
Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması (hastanede yatmıyor olması)
Komorbidite yokluğu
Nötropenin 7 günden az olması
Performans durumunun iyi olması (ECOG 0 ya da 1)
Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması
MASCC skorunun >21 olması

2.2.7. Klinik

Nötropenik hastalarda enfeksiyon klinikleri çok farklı olabilir. Ateş, çoğu zaman enfeksiyonun tek belirtisi olabilir ve hatta bazı hastalarda ateş yanıtı da olmayabilir. Pnömoni; mortaliteye neden olan enfeksiyonların çoğundan sorumludur ancak öksürük, balgam gibi klasik pnömoni semptomları veya herhangi bir muayene bulgusu olmadan da pnömoni mevcut olabilir. İdrar yolu enfeksiyonunda pyüri tespit edilemeyebilir, fluktasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir⁹⁴.

Cilt enfeksiyonlarında ağrı mutlaka sorgulanmalıdır; kızarıklık, şişlik olmadan bazen tek bulgu ağrı olabilir. Hastaların günlük detaylı muayenesi, semptom sorgulaması, cilt ve mukoza bakışı önemlidir. Özellikle sık enfeksiyon odağı olan perianal bakının yapılması büyük önem taşır. Üriner sonda varlığı, kateter varlığı, toraks tüpü varlığı, protez kalp kapakçıkları veya ortopedik donanım ayrıca önemlidir. Hastanın önceki enfeksiyon geçmişi, eski enfeksiyon odağı, saptanmış olan etkenin araştırılması gerekmektedir. Antimikrobial profilaksi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Kan transfüzyon reaksiyonu gibi enfeksiyöz olmayan ateş durumları da göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda klinik silik olabileceği ve febril nötropenide mortalite riski yüksek olduğu için mikrobiyolojik ve radyolojik tüm olanaklar muhtemel enfeksiyon kaynağını tespit etmek için kullanılmalıdır⁹⁵.

2.2.8. Laboratuvar ve Radyoloji

FEN ataklarında hastalar; hemogram, serum kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, transaminazlar, kolestatik enzimler ve idrar analizi ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Laboratuvar parametreleri risk sınıflaması yapılabilmesi verilen kemoteropatiklerin ve ilaçların

doz düzenlemesinin yapılabilmesi için gereklidir. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene yapılmalı ve kan kültürü takipleri ile enfeksiyon düşündüren bölgelerden (idrar, boğaz, varsa yara kültürü, ishali olan hastada dışkı örneği) mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır⁹⁶. Ateşi olan nötropenik hastalardan ampirik tedaviye başlamadan önce 30 dk ara ile en az iki periferik venden, santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere yine en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır^{97,98}. Gerekirse bronkoalveolar lavaj (BAL) da yapılmalıdır. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez, ancak mental durum değişikliklerinde yapılmalıdır⁸¹. Yüksek riskli hastalarda kandan aspergillus galaktomannan antijeni bakılması düşünülmelidir. Akciğer grafisi bulguları, pnömoni veya pulmoner nodülleri olan hastalarda bile, genellikle minimaldir veya hiç olmayabilir. Orta veya yüksek çözünürlüklü akciğer BT'si nötropenik hastalarda enfeksiyöz ya da nonspesifik bulguları saptamada çok daha duyarlıdır. Bu nedenle tedavinin 5-7. gününde ateşi devam eden olgulara mutlaka yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekilmelidir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda HRCT'de saptanan 'hava-hilal' görünümü, aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur⁸¹. Hepatosplenik kandidiyaz yönünden abdomen ultrasonografisi (USG) faydalı olabilir. İshal, karın ağrısı, ateş olan hastalarda nötropenik enterokolitten (tiflitis) şüphelenilmelidir ve tanısı bilgisayarlı tomografi ile konur. İleus ve perforasyon şüphesi varsa da tanı konması için BT çekilmesi gerekmektedir.

2.2.9. Biyobelirteçler

Günümüzde birçok biyobelirteç klinik kullanıma girmiştir, ancak bu biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri tanıdaki ve prognozu belirlemedeki değerlerini kısıtlamaktadır⁹⁹. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) en sık kullanılan biyobelirteçlerdendir. Ancak bu biyobelirteçler pek çok olayda yükselip sepsisi diğer enflamatuvar olaylardan yeteri kadar ayıramamakta, prognozu belirlemede yetersiz kalmaktadır⁹⁹. 1980'li yılların başında CRP, 1990'lı yılların başında ise PCT ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bu biyobelirteçlerin bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir¹⁰⁰.

2.2.9.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğerden sentezlenen, sentezi interleukin-6 (IL-6) tarafından regüle edilen, 105 kDa ağırlığında protein yapıda bir akut faz reaktanıdır. Akut enflamasyondaki rolü tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen mikroorganizmaların makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir¹⁰¹. Düzeyi 24-48 saat içinde normalin

yüzlerce katına çıkabilir. Yarı ömrü ise 19 saattir. Erişkin sepsisinde özgüllüklerinin düşük olmasına rağmen neonatal erken sepsiste özgüllüğü yüksektir ¹⁰². Yapılan çalışmalarda CRP'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur ¹⁰¹. Düzeyi hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişebilir. Serum ve plazma CRP düzeyleri romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda nonspesifik olarak artabilir. ¹⁰¹.

2.2.9.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT, karaciğer ve böbrek parankim hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınır. 116 aminoasitten oluşur ve 13 kDa ağırlığındadır. Calc-1 geni tarafından kodlanır. Kalsitonin prekürsörü bir prohormondur. 2-4 saat içinde düzeyi 5000 kata kadar yükselebilir, viral enfeksiyonlarda ise seviyesi düşmektedir ¹⁰³. Biyolojik yarı ömrü 22-26 saat kadardır, bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır ¹⁰⁴. 6-8 saat içinde düzeyi pik yapar, 24 saatte plato çizer. TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerden farklı olarak PCT seviyeleri bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselir. Viral enfeksiyon, organ transplant reddi, otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla giden diğer durumlarda PCT düzeyi artmaz ¹⁰⁵. Ampirik tedavi verilen hastalarda tedavi başarısının izlenmesi için PCT yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁰⁶. Yüksek PCT seviyelerinin artmış mortalite ve APACHE, SOFA gibi skorum sistemlerinde yüksek skorlarla korele olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁷. Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da PCT kullanımı ile ilgili çalışmalarda düşük PCT seviyeleri saptandığında antibiyoterapinin güvenle sonlandırılabilirliği gösterilmiştir ¹⁰⁸.

2.2.10. Tedavi

Ampirik sistemik geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye; renal ve hepatik fonksiyonlara göre doz ayarlaması yaparak hemen başlamak çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik başlanmasının geciktirilmesi durumunda mortalite oranlarının %70'e kadar arttığını tespit edilmiştir⁸¹.

Ampirik tedavinin amacı, nütropenik hastalarda ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyona neden olabilecek en olası patojenleri kapsamaktır¹⁰⁹.

Antibiyotikler genellikle ampirik olarak başlanmakla birlikte antibiyotik seçiminde hastanın öyküsü, bilinen alerjisi, semptomları, son antibiyotik kullanımı, önceki kültür üremeleri ve nozokomiyal patojenler göz önünde bulundurulmalıdır¹¹⁰. Tüm ateşli nütropenik hastalarda, ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, kan kültürleri elde edildikten en geç

60 dakika içinde başlatılmalıdır^{111,112,113}. Bazı araştırmacılar ilk ampirik antimikrobiyal tedavinin 30 dakika içinde uygulanması gerektiğini öne sürer¹¹⁴. Kısacası antibiyotiklerin mümkün olan en erken sürede verilmesi gerekliliği kabul görmektedir.

Nötropenik ateş atakları sırasında tanımlanan en sık görülen patojenler gram pozitif bakteriler olmasına rağmen sepsis ile birlikteliği nedeniyle özellikle gram-negatif patojenlerin geniş ölçüde kapsanması önemlidir^{115,116}. Ayrıca, gram-negatif organizmalar, kan dolaşımı dışındaki bölgelerdeki (örneğin, solunum yolu, safra yolları, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve deri) enfeksiyonların çoğuna neden olmaya devam etmekte¹¹⁷ ve giderek polimikrobiyal olma eğilimindedirler^{116,118,119}.

İdeal olarak, antibiyotikler bakterisidal, minimum toksisitede, anti-psödomonal olmalı ve varsa, santral venöz kateterlerin alternatif portlarından uygulanmalıdır.

Klinik yanıt ve kültür ve duyarlılık sonuçları yakından izlenmelidir; tedavi bu bilgilere korele olarak zamanında ayarlanmalıdır¹²⁰.

Febril nötropeni yönetiminde klinik içi mikrobiyolojik sürveyans verilerinden yararlanmak etken patojenler ve bu patojenlerin direnç durumunun saptanması için oldukça önemlidir. Mikrobiyolojik sürveyans verileri merkezden merkeze veya aynı merkez içinde zamanla değişebilir ve klinisyen bu değişen ve mevcut mikrobiyolojik sürveyans verilerinden haberdar olmalıdır^{91,121}.

Düşük riskli hastalar için önerilen ilk ampirik antibakteriyel rejim, oral florokinolon (günde bir kez oral yoldan 750 mg siprofloksasin veya günde bir kez oral olarak 750 mg levofloksasin) ve amoksisilin-klavulanik asit (500 mg / 125 mg günlük oral olarak üç kez) olarak önerilmektedir^{84,109}. Florokinolon esaslı antibakteriyel profilaksi alan hastalara florokinolon esaslı başlangıç ampirik antibakteriyel tedavi verilmemelidir^{109,122}. Penisilin aşırı duyarlılığı öyküsü olan hastalar için, amoksisilin-klavulanik asit yerine klindamisin (günde dört kez 300 mg) veya sefiksim (günde bir kez 400 mg) verilebilir¹⁰⁹. Yüksek riskli hastalarda sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi antipseudomonal bir beta-laktam ajan ile monoterapinin başlatılması önerilmektedir. Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Glikopeptidler başlangıç rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir; ancak hemodinamik instabilite bulguları olan, beklenen nötropeni süresi on günden fazla olan ve ek olarak daha önce kinolon profilaksisi alan, ağır mukoziti veya kalıcı

kateter tünel enfeksiyonu olan, metisilin-rezistans-staphylococcus aureus (MRSA) veya enterokok spp. kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir^{96,123-126}.

Vankomisin, spesifik gram-pozitif aktiviteye sahip bir ajan belirtildiğinde kullanılan en sık ve ilk antibakteriyel ilaçlardandır. Linezolid, vankomisine intoleransı olan hastalar için gram pozitif etki spektrumuna sahip, özellikle dirençli stafilokok ve enterokoklara bağlı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile pnömonilerde kullanılabilecek bir alternatiftir bununla birlikte myelosüpresyon yapıcı etkisi hastaların takibinde göz önünde bulundurulmalıdır^{70,127}. Daptomisin, vankomisine alternatif bir diğer seçenektir, ancak pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiği için solunum yollarında yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşmaz bu nedenle akciğer enfeksiyonları için kullanılmamalıdır¹²⁸.

Hastanın kültürleri alınıp ampirik tedavi başladıktan sonra; klinik ve mikrobiyolojik verilere göre hasta antibiyotik revizyonu açısından değerlendirilmelidir

Nötropenik ateş için standart antimikrobiyal rejimin ilk dozlarından sonra hemodinamik olarak instabil olan hastalar için antibakteriyel rejim, dirençli gram negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakterilerin yanı sıra mantarları da kapsayacak şekilde genişletilmelidir. Ampirik antifungal tedavisi, geniş spektrumlu bir antibakteriyel rejimden 4-7 gün sonra hala ateş yanıtı alınamayan ve tanımlanmış başka bir ateş kaynağı olmayan, klinik yanıt alınamayan, yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir⁸¹.

Persistan ateşli hastaların tedavisinde kilit etmenler, hastanın klinik olarak stabil olup olmadığı, saptanabilen enfeksiyon odağı olup olmaması ve hastanın tahmini nötropeniden çıkma süresidir. Ampirik antifungal tedaviyle ilgili başlangıç süresi ve başlanacak hasta popülasyonu hakkında kesin görüş birliği olmamakla birlikte ≥ 4 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar ampirik antifungal tedavi açısından değerlendirilmelidir. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanması düşünülebilir^{96,129}.

Ampirik antibiyotik tedaviyle ateşi düşen hastalarda; nötropeni varlığı ve hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nötropenisi düzeldiğinde antimikrobiyal tedavi kesilmelidir^{121,123,124,129}.

2.3. COVID 19 PANDEMİSİ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinden tüm dünyaya yayılan SARS-CoV2 virüsü 252 milyondan fazla kişiyi etkilemiş, beş milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur (DSÖ, 2021). COVID-19 hastalığı 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi. Türkiye'deki ilk COVID-19 vakası, 9 Mart 2020'de hastaneye başvuran 44 yaşındaki bir erkek hasta idi, hastanın nazofarinjeal sürüntü örneği reverz transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sonucu 11 Mart'ta SARS-CoV-2 (+) olarak saptanınca DSÖ ile aynı tarihte Türkiye'de de pandemi ilan edildi¹³⁰.

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı COVID-19 hastalığı, asemptomatik olgulardan pulmoner, kardiyovasküler ve nörolojik bulgularla kendini gösteren multisistemik tablolara neden olabilen farklı etkilenimler ile kendini gösterir. COVID-19 pnömonisi, akut solunum güçlüğü sendromu, virüs kaynaklı sepsis, çoklu organ yetmezliği, koagülasyon faktörlerinin bozulan üretimi veya tükenmesi sonucu dissemine intravasküler koagülasyon benzeri tablolar, ölümle sonuçlanabilen COVID-19'a bağlı çoklu organ hastalığı bildirilmiştir¹³¹.

COVID-19 hastalığı görüntülenmesinde Toraks BT'de COVID-19 pnömonisi, bilateral ve periferik buzlu cam alanları ve/veya konsolidasyonların varlığı ile karakterizedir. Toraks BT duyarlılığı %97 olarak bildirilir¹³².

2.3.1. COVID-19 Pandemisinde AML Yönetimi

COVID-19 pandemisi tüm onkolojik alt uzmanlık dallarında tedavi ve hastalık yönetimini büyük ölçüde etkilemiştir. Hematolojik maligniteleri olan hastalar, immün yetmezlik ve immünsüpresif tedaviler nedeniyle ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar geliştirme açısından yüksek risk altında kabul edilir. COVID-19 enfeksiyonu, hematolojik malignitesi olan hastaları ciddi şekilde etkiler ve COVID-19'a bağlı ölüm oranı bu hastalarda artmıştır.

AML tanısı konmuş hastalarda pandemi döneminde klinikten kliniğe farklı yaklaşımlar uygulanmıştır. Genel olarak hematoloji kliniklerini COVID enfeksiyonu ile takip edilen hastalardan uzak hastane bölümlerine taşıma, sıkı maske kuralları, kemoterapi öncesi COVID-PCR testi yapılması, hematoloji kliniklerinde çalışan personele düzenli COVID enfeksiyonu taraması yapılması, tedavilerde doz modifikasyonu yapılması, hastaların mümkün olduğunca ayaktan takibi, COVID ile enfekte AML hastalarında tedavilerin geciktirilmesi sayılabilir^{130,133,134}. AML agresif seyreden ve acil tedavi gerektiren bir hastalıktır ve pandemi döneminde de hastalar alması gereken tedavilere zamanında ulaştırılmıştır. COVID PCR testi

pozitif çıkan AML hastalarında tedavinin 2 hafta ertelenmesi, bu olguların yakından izlenerek gerektiğinde sitoredüktif tedavilerin uygulanması uygun olacaktır. Ancak bu dönemin de multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi gerekmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01/01/2017 ve 01/05/2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin hematoloji ve kök hücre servisinde AML tanısı almış ve yatarak en az 48 saat tedavi görmüş olan 100 hasta dahil edildi.

Kemoterapi alamadan hastalık nedeni ile exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu hastaların yatışları sırasında meydana gelen febril ve afebril 198 nötropenik enfeksiyon atağı retrospektif değerlendirildi. Çalışma öncesi Dokuz Eylül Üniversite'si Etik Kurulu'ndan 03/08/2022 tarihli 2022/25-02 karar nolu etik kurul onayı alındı. AML tanısı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi kullanılarak; histokimyasal boyama, flow sitometri ve/veya sitogenetik değerlendirme sonuçları ile FAB ve DSÖ kriterlerine göre konuldu. Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde 38.3°C ve üstü veya bir saat 38.0–38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500–1000/mm³ arasında olup 24–48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi. Nötropenik olguda enfeksiyon bulgu ve semptomları var ise ateş olmamasına rağmen FEN olarak kabul edildi ¹³⁵. Hasta verilerine DEÜTF hastanesi elektronik dosya sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Antibiyotik tedavisi; pandemi öncesi ataklarda ateş yüksekliği tespit edilir edilmez, pandemi sonrası enfeksiyon klinik bulguları ve bir önceki tetkike göre en az 2 kat CRP yükselmesi olduğunda başlandı. Antibiyotik başlama öncesinde hastaların tüm fizik muayeneleri yapıldı. Periferik kandan 2 adet kan kültürü, kateter var ise ek olarak kateterden kan kültürü, idrar kültürü alındı. Ek olarak ishali olan hastalardan gayta kültürleri, oral mukozada aft ya da lezyon var ise lezyondan sürüntü, balgam var ise balgam kültürü alındı. Kültürler alındıktan sonra uygun geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Hastaların günlük hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri, CRP düzeyleri ve ateş yanıtları takip edildi. Kateter, mukozit, hipotansiyon varlığında glikopeptid eklendi. 72-96. saatte ateş yanıtı alınamayan, CRP progresyonu saptanan, ek klinik bulgu ve semptom eklenen olguların tüm kültürleri tekrar edilerek, HRCT görüntülemesi yapıldı. Pandemi sonrası grupta görüntüleme yöntemleri olası COVID bulaşı riski nedeni ile daha seçili hasta grubunda tercih edildi.

Akciğer enfeksiyonu düşündürülen yakınması olan, fizik muayenede akciğerde patolojik dinleme bulgusu olan ya da ateş odağını saptayamadığımız hastalarda HRCT tetkiki uygulandı. Bulantı kusma, oral alımı tolere edememe, karın ağrısı, karında hassasiyet, ishal yakınmaları olan ya da

karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptadığımız hastalara abdomen görüntülemesi (abdomen BT, abdomen MR ya da abdomen USG) yapıldı. Bunun dışında baş ağrısı, sinüs bölgesinde hassasiyeti olan, mukor şüphesi olan hastalara paranasal sinüs BT çektilirdi. Baş ağrısı ve nörolojik semptomları olan hastalara beyin BT çektilirdi. Trombositopeni nedeni ile göz arkası hematomu gelişen 1 hastaya da orbita BT çekildi.

Görüntüleme raporlarında tespit edilen yamasa infiltrasyon, retiküler opasite, buzlu cam alanları, halo işareti, fungus topu, kaviter lezyon, Monod işareti, Atol işareti fırsatçı enfeksiyon bulgusu kategorisinde toplandı. Bronkopnömoni, konsolidasyonlar, lobar-multiboler konsolidasyonlar, parapnömonik efüzyon, ampiyem, tiflite bağı barsak duvar kalınlık artışı, kolite bağı barsak duvar kalınlık artışı nonspesifik enfeksiyonlar grubunda toplandı. Bunların dışında kalan nonspesifik nodüller, atelektazi, amfizem, fissürlerde sıvı, plevral efüzyon, kalsifikasyonlar, batın içi serbest sıvı, hematom gibi nonenfeksiyöz bulgular nonspesifik bulgular grubunda değerlendirildi.

Bulguların varlığına veya yokluğuna göre ampirik ya da pre-emptif antifungal tedaviye eklendi. İzlemdede kültürde üreme olması durumunda etkene yönelik antibiyotik revizyonu yapıldı.

Hastanın klinik semptomlarına, nötropeniden çıkışına göre tedavinin sonlandırılmasına karar verildi. Hastanın absölü nötrofil sayısı en az 5 gün >500/mikroL olasıya dek tedaviye devam edildi.

Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma koagülaz negatif stafilokok gibi cilt flora elemanı ise enfeksiyon bulguları varlığında ve en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi. Kan kültürleri otomatize sistem (BACTEC) ile çalışılmıştı. Hastaların enfeksiyon atağı sonrasındaki 30. günde sağkalım durumları kaydedildi. Hastaların geçirilen atak sonrası en az 30 gün sonra enfeksiyon saptandığında (remisyona girmemiş AML olguları için) veya her kemoterapi küründen sonra yeni gelişen nötropeni ve enfeksiyon varlığında yeni bir enfeksiyöz atak olarak kabul edildi.

Hastalardan COVID-19 enfeksiyonunu tespit etmek için servise yatırılmadan önce COVID-19 PCR testi alındı. PCR testinde COVID-19 enfeksiyonu saptanmayan hastalar servise yatırıldı. İzlemdede klinik şüphe anında COVID-19 PCR testleri tekrar edildi. negatif çıkan ancak klinik yüksek şüphe duyulan hastalara COVID-19 PCR testi tekrarlandı.

Elektronik dosyalardan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, AML risk grubu, AML FAB sınıflaması, hastanede yatış süresi, eşlik eden hastalıkları, atak başlangıcında hastalık remisyon durumu, indüksiyon-konsolidasyon-kurtarma rejimlerinden hangisinde hangisini aldığı, nötropenin kaçınıcı günü enfeksiyon atağının başladığı, ateşe eşlik eden majör semptom ve muayene bulgusu, saptanan primer enfeksiyon odağı, anormal radyolojik bulgu varlığı (tomografi ve ultrasonografi), nötropenik enfeksiyon saptanan ilk gün bakılan nötrofil, hemoglobin, trombosit, albümin, ALT (alanin aminotransferaz), üre, kreatinin değerleri, ateş ve/veya antibiyotik başlama anındaki CRP değeri, PCT değeri, nötropenik dönemin süresi, ilk başlanan antibiyotik, ikinci başlanan antibiyotik ve antibiyotiklerin kullanım süreleri, mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör ihtiyacı, total parenteral nutrisyon desteği, toplam nötropenik enfeksiyon epizot sayısı, kültür üremeleri, kültürde izole edilen ajan ve hastaların sağkalım durumu kaydedildi.

3.1. İstatistik

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS.24.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples T-Test, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U test kullanıldı.

Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare analizi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

AML tanısı ile yatarak tedavi gören toplam 100 hasta ve bu 100 hastada kemoterapi sonrası gelişen 198 nötropenik enfeksiyon atağı retrospektif incelendi. Pandemi öncesi ve sonrası nötropenik enfeksiyona yaklaşım verilerini karşılaştırmak için pandemi öncesi tanı alan 51 kişi (%51), pandemi sonrası tanı alan 49 kişi (%49) 'nin nötropenik atak verileri kaydedildi. Sağkalım verileri 01.08.2022 tarihinde güncellendi.

6 hastada servis yatışı esnasında COVID-19 enfeksiyonu saptandı ve pandemi servisine devredildi. Devredilen 4 hasta COVID-19 PCR negatifliği görüldükten sonra tekrar hematoloji servisine devralındı. 2 hastada pandemi servis yatışında YBÜ ihtiyacı gelişti; 1 hasta YBÜ'de COVID-19 enfeksiyonuna ikincil exitus oldu.

Hastaların %42'si (42 kişi) kadın iken %58'i (58 kişi) erkekti. Kadın hastalarımızın yaş ortalaması 59,9 (SD±13,5), erkek hastalarımızın yaş ortalaması 58,5 (SD±12,4) olarak saptandı. Toplam 100 hastanın yaş ortalaması ise 59,1(SD±12,82) olarak hesaplandı.

Medyan 23,7 aylık (min:0,3 ay-max:67,8 ay) izlem sonunda %36'sının (36 kişi) halen hayatta, %64'ünün ex (64 kişi) olduğu tespit edildi. Hastaların demografik verileri tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Pandemi öncesi ve sonrası tanı almış tüm hasta grubunun demografik özellikleri

		Genel (n=100)	Pandemi öncesi (n=51)	Pandemi sonrası (n=49)	p
Yaş ortalaması (ort±SD)		59,1 ± 12,8	58,5 ± 12,7	59,7 ± 13,1	0,438**
Cinsiyet dağılımı	Kadın	42 (%42)	22 (%43)	20 (%40)	0,923*
	Erkek	58 (%58)	29 (%56)	29 (%59)	
Mortalite	Sağ	36 (%36)	11 (%21,6)	25 (%51)	0,002*
	Ex	64 (%64)	40 (%78,4)	24 (%49)	
AML risk grubu	İyi	44 (%44)	26 (%51)	18 (%36,7)	0,354*
	Orta	33 (%33)	15 (%29)	18 (%36,7)	
	Kötü	23 (%23)	10 (%19)	13 (%26,5)	
	M0	9 (%9)	3 (%5,9)	6 (%12,2)	0,263*

AML FAB sınıflaması	M1	3 (%3)	1 (%2)	2 (%4,1)	
	M2	11 (%11)	10 (%19,6)	1 (%2)	
	M3	4 (%4)	2 (%3,9)	2 (%4,1)	
	M4	10 (%10)	5 (%9,8)	5 (%10,2)	
	M5	4 (%4)	3 (%5,9)	1 (%2)	
	M6	3 (%3)	3 (%5,9)	0 (%0)	
	M7	4 (%4)	1 (%2)	3 (%6,1)	
	AML undifined	23 (%23)	12 (%23,5)	11 (%22,4)	
	Hematolojik hastalıktan transforme AML	29 (%29)	11 (%21,6)	18 (%36,7)	
Komorbidite	Yok	39 (%39)	24 (%47,1)	15 (%30,6)	0,148*
	AC hastalığı	1 (%1)	1 (%2)	0 (%0)	
	KVS hastalığı	22 (%22)	9 (%17,6)	13 (%26,5)	
	DM	20 (%20)	9 (%17,6)	11 (%22,4)	
	KBH	10 (%10)	4 (%7,8)	6 (%12,2)	
	Diğer	8 (%8)	4 (%7,8)	4 (%8,2)	
Ortalama atak sayısı (ort±SD)		1,98 ± 1,0	2,1 ± 1,1	1,8 ± 0,95	0,11**
Toplam atak sayısı	1	39 (%39)	17 (%33,3)	22 (%44,9)	0,392*
	2	38 (%38)	19 (%37,3)	19 (%38,8)	
	3	15 (%15)	9 (%17,6)	6 (%12,2)	
	4	3 (%3)	3 (%5,9)	0	
	5	4 (%4)	2 (%3,9)	2 (%4,1)	
	6	1 (%1)	1 (%2)	0	
Ortalama hastanede yatış günü (ort±SD)		125,5 ± 86	143 ± 95	104,9 ± 73,2	0,049**

AC hastalığı: Akciğer Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVS Hastalığı: Kardiyovasküler Sistem Hastalığı

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**Mann-Whitney U test kullanıldı.

Pandemi öncesi ve sonrası hastalar genel özellikleri ile karşılaştırıldıklarında; yaş ($p=0,438$), cinsiyet ($p=0,923$), AML risk grubu ($p=0,354$), komorbiditeler ($p=0,148$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pandemi sonrası tanı alıp halen hayatta olan hastalar %51 pandemi öncesi tanı alıp halen hayatta olan hastalar %21,6 olup; mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$). Ortalama nötropenik enfeksiyon atak sayısı pandemi sonrası görece düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,11$). 1 atak geçiren %39, 2 atak geçiren %38, 3 atak geçiren %15, 4 atak geçiren %3, 5 atak geçiren %4, 6 atak geçiren %1 hasta tespit edildi. Ortalama hastanede yatış süresi pandemi öncesi grupta 143 (SD± 95) gün, pandemi sonrası grupta 104,9 (SD± 73,2) gün olup istatistiksel olarak pandemi sonrası grupta daha kısa saptandı ($p=0,049$).

Kemoterapi ilişkili nötropeni neticesinde gelişen enfeksiyonlar incelendiğinde hastalara en çok verilen KT %42,4 ile ARA-C + İdarabucin (7+3)'dir. Pandemi öncesi 57 atak, pandemi sonrası 40 atak indüksiyon tedavisi olarak yoğun indüksiyon tedavisi (7+3, 5+2, 5+3) verilirken; pandemi öncesi 13 atak, pandemi sonrası 26 atak ise düşük yoğunluklu indüksiyon tedavisi (vidaza, desitabin, vidaza+venetoklaks) uygulanırken gerçekleşmişti. (Tablo 7)

Tablo 7. FEN atağı esnasında hastaların almakta olduğu kemoterapi protokolleri

Tedavi	Genel atak sayısı (n=198)	Pandemi öncesi atak sayısı (N=110)	Pandemi sonrası atak sayısı (N=88)
7+3	84 (%42,4)	50 (%45,5)	34 (%38,6)
5+2	10 (%5,1)	6 (%5,5)	4 (%4,5)
5+3	3 (%1,5)	1 (%0,9)	2 (%2,3)
Vidaza	30 (%15,2)	7 (%6,4)	23 (%26,1)
Vidaza+venetoklaks	5 (%2,5)	2 (%1,8)	3 (%3,4)
Desitabin	4 (%2)	4 (%3,6)	0 (%0)
Gemtuzumab ozogamisin	3 (%1,5)	3 (%2,7)	0 (%0)

HIDAC	28 (%14,1)	21 (%19,1)	7 (%8)
IDA+FLAG	11 (%5,6)	8 (%7,3)	3 (%3,4)
IDAC	17 (%8,6)	6 (%5,5)	11 (%12,5)
FLAG	3 (%1,5)	2 (%1,8)	1 (%1,1)

Nötropenik enfeksiyonlar atak başlangıcından itibaren 30 gün takip edilerek 30.gün mortalite sonlanım noktası olarak kabul edildi. Pandemi öncesi gelişen 110, pandemi sonrası gelişen 88 nötropenik enfeksiyon atağı kendi arasında karşılaştırıldı. (Tablo 8)

Tablo 8. Pandemi öncesi ve sonrası gerçekleşen tüm nötropenik enfeksiyon ataklarının karşılaştırılması

		Genel atak sayısı (n=198)	Pandemi öncesi ataklar (n=110)	Pandemi sonrası ataklar (n=88)	p
Atak sonu 30.gün mortalite	Exitus	38 [%19,2]	19 [%17,3]	19 [%21,6]	0,443*
	Sağ	160 [%80,8]	91 [%82,7]	69 [%78,4]	
TPN ihtiyacı	Yok	146 [%73,7]	76 [%69,1]	70 [%79,5]	0,097*
	Var	52 [%26,3]	34 [%30,9]	18 [%20,5]	
Vasopressör ihtiyacı	Yok	153 [%77,3]	87 [%79,1]	66 [%75]	0,495*
	Var	45 [%22,7]	23 [%20,9]	22 [%25]	
Mekanik ventilatör ihtiyacı	Yok	157 [%79,3]	88 [%80]	69 [%78,4]	0,784*
	Var	41 [%20,7]	22 [%20]	19 [%21,6]	
Profilaktik antifungal	Yok	21 [%10,6]	18 [%16,4]	3 [%3,4]	0,003*
	Var	177 [%89,4]	92 [%83,6]	85 [%96,6]	
Ateş	Yok	83 [%41,9]	2 [%1,8]	81 [%92]	<0,001*
	Var	115 [%58,1]	108 [%98,2]	7 [%8]	
Remisyon durumu	Remisyonunda değil	135 [%68,2]	77 [%70]	58 [%65,9]	0,539*
	Remisyonunda	63 [%31,8]	33 [%30]	30 [%34,1]	
	FUO	38 [%19,1]	28 [%25,5]	10 [%11,3]	0,164*

Enfeksiyon kanıt	CDI	66 [%33,3]	33 [%30]	33 [%37,5]	
	MDI	94 [%47,6]	49 [%44,5]	45 [%51,2]	
Antibiyotik gruplar	Grup 1	16 [%8,2]	7 [%6,4]	9 [%10,2]	0,076*
	Grup 2	25 [%12,6]	16 [%14,5]	9 [%10,2]	
	Grup 3	74 [%37,4]	45 [%40,9]	29 [%33]	
	Grup 4	49 [%24,7]	30 [%27,3]	19 [%21,6]	
	Grup 5	34 [%17,1]	12 [%10,9]	22 [%25]	
Ortalama antibiyotik kullanma süresi (gün)		24,7 [4-60]	23,8 [7-48]	24,8 [4-60]	0,971**
Laboratuvar sonuçları	BUN (mg/dl)	16,4 [4-82]	15,8 [4-82]	17,2 [4,6-70]	0,445***
	KRE (mg/dl)	0,66 [0,2-1,9]	0,61 [0,24-1,9]	0,73 [0,27-1,7]	0,008***
	ALT (U/L)	39 [3-685]	33,6 [3-569]	45,9 [5-685]	0,348**
	ALB (gr/dl)	3,1 [2,1-4,3]	3,2 [2,2-4,2]	3 [2,1-4,3]	0,001***
	CRP (mg/L)	99 [4-438]	86,5 [4-350]	115,6 [10-438]	0,007***
	HB (gr/dl)	7,8 [4,6-11]	8 [5,8-11]	7,7 [4,6-10,4]	0,538**
	PLT (10 ³ /μL)	44 [3-446]	44,9 [5-446]	43,6 [3-346]	0,978**
	NEU (10 ³ /μL)	0,27 [0-1,4]	0,25 [0-1,4]	0,3 [0-1,3]	0,545**

FUO: Nedeni Belirlenemeyen Ateş

CDI: Klinik Kanıtlı Ateş

Mdı: Mikrobiyolojik Kanıtlı Ateş

Grup 1: Sadece Piperasilin/tazobaktam-sefepim-sulperazon kullanılan ataklar,

Grup 2: Sadece pseudomonas etkili karbapenem kullanılan ataklar,

Grup 3: Vankomisin-teikoplanin-linezolid-daptomisin-tigesiklin grubu gram pozitif etkili antibiyotik eklenen ataklar,

Grup 4: Amikasin eklenen ataklar,

Grup 5: Kolistine geçilen ataklar

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**Mann-Whitney U test kullanıldı.

***Independent Samples T-Test kullanıldı.

Atak sonu 30.gün mortalitesinde ($p=0,443$), TPN ihtiyacında ($p=0,097$), vasopressör ihtiyacında ($p=0,495$), mekanik ventilatör ihtiyacında ($p=0,784$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Profilaktik antifungal kullanımı pandemi sonrası dönemde artmış ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). FEN yönetiminde primer ateş hedefli tedavi seçiminde anlamlı farklılık vardı. Pandemi sonrası ateş hedefli tedavide anlamlı azalma tesbit edildi ($p<0,001$). Atak başında hastaların remisyon durumları incelendiğinde; pandemi öncesi ve sonrası remisyon durumu açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,539$).

Pandemi öncesi ve sonrası nötropenik enfeksiyon ataklarında ortalama antibiyotik kullanım süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,971$). Hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında pandemi sonrası ortalama hastanede yatış süresinin istatistiksel olarak daha kısa olduğu görüldü ($p=0,049$).

Nötropenik enfeksiyonlar; nedeni belirlenemeyen enfeksiyonlar, klinik kanıtlı enfeksiyonlar ve mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyonlar olarak enfeksiyon kanıtına göre üç gruba ayrılıp değerlendirildi. Pandemi öncesi ve sonrası nötropenik enfeksiyonlara yaklaşımda; pandemi sonrası grupta klinik kanıta dayalı yaklaşım oranı artmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,164$).

Nötropenik enfeksiyon ataklarında kullanılan antibiyotiklere göre ataklar 5 gruba ayrılarak incelendi. Grup 1: Sadece Piperasilin/tazobaktam-sefepim-sulperazon kullanılan ataklar, Grup 2: Sadece pseudomonas etkili karbapenem kullanılan ataklar, Grup 3: Vankomisin-teikoplanin-linezolid-daptomisin-tigesiklin grubu gram pozitif etkili antibiyotik eklenen ataklar, Grup 4: Amikasin eklenen ataklar, Grup 5: Kolistine geçilen ataklar olarak

belirlendi. Antibiyoterapiler karşılaştırıldığında kolistin kullanımı pandemi öncesi %10,9 iken pandemi sonrası %25'e yükselmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,076).

Atak başlangıcında kaydedilen laboratuvar değerleri de pandemi öncesi ve sonrası gruplar arasında karşılaştırıldı. BUN, ALT, prokalsitonin (pandemi öncesi 110 atağın 55'inde, pandemi sonrası 88 atağın 83'ünde bakılmış), nötrofil, hemoglobin, platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05). Kreatinin (pandemi sonrası yüksek), CRP (pandemi sonrası yüksek), albümin (pandemi öncesi yüksek) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,05).

Gerçekleşen enfeksiyon ataklarında kültür alınıp alınmaması, üreyen etmenler gruplandırılarak incelendi (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Ataklarda kültür alınma sonuçları

		Genel (n=198)	Pandemi öncesi (n=110)	Pandemi sonrası (n=88)	p
Kültür	Alınmış	189 [%95,5]	109 [%99,1]	80 [%90,9]	0,006*
	Alınmamış	9 [%4,5]	1 [%0,9]	8 [%9,1]	

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 10. Ataklarda alınan kültürlerde üreme sonuçları

		Genel (n=189)	Pandemi öncesi (n=109)	Pandemi sonrası (n=80)	p
Bakteriyemi	Yok	95 [%50,3]	60 [%55]	35 [%43,8]	0,532*
	Var	94 [%49,7]	49 [%45]	45 [%56,3]	
Patojenler	Üreme yok	95 [%50,5]	61 [%56]	34 [%43]	0,549*
	KNS	32 [%34,2]	17 [%15,6]	15 [%19]	
	S. aureus	1 [%1,1]	1 [%0,9]	0 [%0]	
	E. coli	23 [%24,5]	14 [%12,8]	9 [%11,4]	
	K. pnömoniae	21 [%22,3]	10 [%9,2]	11 [%13,9]	
	S. mercesdens	1 [%1,1]	0 [%0]	1 [%1,3]	

	Acinetobacter spp	5 [%5,3]	2 [%1,8]	3 [%3,8]	
	Pseudomonas spp	5 [%5,3]	2 [%1,8]	3 [%3,8]	
	Enterokok	1 [%1,1]	1 [%0,9]	0 [%0]	
	Aeromonas	1 [%1,1]	0 [%0]	1 [%1,3]	
	S. maltophilia	1 [%1,1]	0 [%0]	1 [%1,3]	
	Ralstonia ricketsii	2 [%2,1]	1 [%0,9]	1 [%1,3]	
Patojen gruplar	Üreme yok	94 [%50,3]	61 [%56]	33 [%42,3]	0,447*
	KNS	32 [%17,1]	17 [%15,6]	15 [%19,2]	
	S. aureus	1 [%0,5]	1 [%0,9]	0 [%0]	
	Gr. negatif enterik	44 [%23,5]	23 [%21,1]	21 [%26,9]	
	Nonfermantatif	14 [%7,5]	6 [%5,5]	8 [%10,3]	
	Diğer	2 [%1,1]	1 [%0,9]	1 [%1,3]	

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Atakların yalnızca %4,5'inden kültür alınmadığı görüldü. Alınan kültürlerin %50,3'ünde üreme saptandı. Üreyen patojenlerin %63,4'ü gram negatif olduğu tespit edildi. Alınan kültürlerde %34,5 ile en sık koagülaz negatif stafilokok üremiştir.

Pandemi sonrası kültür alamama oranının daha yüksek olduğu görüldü (%9.1 x %0.9; $p<0,05$). Bakteriyemi görülmesi açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,532$). Üreyen patojenler gram pozitif ve gram negatif olarak ikiye ayrıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,532$). Pandemi öncesi ve sonrası gerçekleşen ataklarda alınan kültürlerde üreyen patojenler değerlendirildiğinde; klebsiella pnömoniae üreme oranları pandemi sonrası yüksek görünmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Pandemi sonrası görülen ataklarda antibiyotik başlama nedenleri değerlendirildi. (Tablo 11)

Tablo 11. Pandemi sonrası ataklarda antibiyotik başlama nedenleri

Sadece ateş nedeni ile	7 (%8)
Sadece CRP progresyonu olması nedeni ile	12 (%13,6)
CRP progresyonu + klinik bulgu ya da semptom	53 (%60,2)
CRP progresyonu olmaksızın sadece klinik ya da semptom olması nedeni ile	12 (%13,3)
CRP progresyonu olmaksızın sadece kültür üremesi nedeni ile	4 (%4,5)

Pandemi sonrası ateş saptanmayan ataklar antibiyotik başlanma nedenleri açısından incelendiğinde en sık üşüme titreme ve halsizlik olduğu görüldü (%80). Bunu %34 oranında öksürük, balgam, takipne, nefes darlığı, oksijen ihtiyacında artma gibi pulmoner semptom ve bulgular, %22 oranında hipotansiyon, %17 oranında (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, halüsinasyon görme, konvülsiyon geçirme) nörolojik bulgular, %18 oranında gastrointestinal sistem yakınma ve bulguları (karın ağrısı, karında hassasiyet, ishal, kabızlık, bulantı kusma, oral alımı tolere edememe), %9 oranında cilt bulguları (ciltte ağrı, kızarıklık, lezyon, akıntı, kateter bölgesinde kızarıklık ve akıntı) izledi.

Nötropenik enfeksiyon atakları sırasında kullanılan görüntüleme yöntemleri incelendi. (Tablo:12)

Tablo 12. Ataklarda kullanılan görüntüleme yöntemleri

	Genel (N=198)	Pandemi öncesi (N=110)	Pandemi sonrası (N=88)
Görüntüleme yok	23 (%11,6)	14 (%12,7)	9 (%10,2)
HRCT	121 (%61,1)	73 (%66,4)	48 (%54,5)
Beyin BT	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%1,1)
Abdomen BT	4 (%2)	2 (%1,8)	2 (%2,3)
HRCT + Abdomen görüntüleme	23 (%11,6)	8 (%7,3)	15 (%17)
Beyin BT+HRCT+Abdomen görüntüleme	2 (%1)	1 (%0,9)	1 (%1,1)
PAAG	10 (%5,1)	6 (%5,5)	4 (%4,5)
Paranasal sinüs BT	1 (%0,5)	1 (%0,9)	0 (%0)
Paranasal sinüs BT+ HRCT	12 (%6,1)	4 (%3,6)	8 (%9,1)
Orbita BT+ Paranasal sinüs BT	1 (%0,5)	1 (%0,9)	0 (%0)

Atakların tamamı değerlendirildiğinde %11,6 atakta görüntüleme yapılmamış, %79,8 atakta HRCT çektilmiş. %5,1 atakta akciğer grafisi çektilmiş. %12,6 atakta %11,6 oranında HRCT ile beraber abdomen görüntülemesi yapılmış. Bunu 7,1 oranı (%6,1'i HRCT ile beraber) ile paranasal sinüs BT izlemiştir.

Pandemi sonrası görüntüleme yapılmayan nötropenik enfeksiyon atağı yüzdesel olarak azalsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,957$). Görüntüleme yöntemleri kendi içinde incelendiğinde pandemi öncesi toplam %78,2 (86 atakta) HRCT çekilmiş, pandemi sonra %81,7 (72 atakta) oranında HRCT çekilmiş; pandemi sonrası yüzde olarak görece fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,678$).

Nötropenik enfeksiyon atakları esnasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinden elde edilen görüntüleme bulguları değerlendirildi. (Tablo 13)

Tablo 13. Ataklarda elde edilen görüntüleme bulguları

	Genel (n=175)	Pandemi öncesi (n=96)	Pandemi sonrası (n=79)	p
Bulgu yok	66 (%33,3)	42 (%43,8)	24 (%30,4)	0,328*
Nonspesifik bulgular	31 (%15,7)	15 (%15,6)	16 (%20,3)	
Nonspesifik enfeksiyon	9 (%4,5)	5 (%5,2)	4 (%5,1)	
Fırsatçı enfeksiyon	69 (%34,8)	34 (%35,4)	35 (%44,3)	

* Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı

Atakların %33,3'ünde patolojik bulguya rastlanmamış. %15,7'sinde nonspesifik bulgular, %4,5'inde nonspesifik enfeksiyon bulguları, %34,8'inde fırsatçı enfeksiyon lehine bulgular saptanmış. Pandemi sonrası fırsatçı enfeksiyon bulguları yüzdesel olarak artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,328$).

Nötropenik enfeksiyon atakları bakteriyemi olup olmamasına göre iki gruba ayrılıp incelendi. (Tablo 14)

Tablo 14. Bakteriyemi ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi

		Bakteriyemi yok (n=95)	Bakteriyemi var (n=94)	p
Atak sonu 30.gün mortalite	Ex	13 (%13,7)	24 (%25,5)	0,040*
	Sağ	82 (%86,3)	70 (%74,5)	
TPN ihtiyacı	Yok	73 (%76,8)	65 (%69,1)	0,234*
	Var	22 (%23,2)	29 (%30,9)	
Vasopressör ihtiyacı	Yok	83 (%87,4)	61 (%64,9)	<0,001*
	Var	12 (%12,6)	33 (%35,1)	
Mekanik ventilatör ihtiyacı	Yok	82 (%86,3)	66 (%70,2)	0,007*
	Var	13 (%13,7)	28 (%29,8)	
Laboratuvar sonuçları	BUN (mg/dl)	17,4 [4-82]	15,4 [4,6-70]	0,099***
	KRE (mg/dl)	0,69 [0,3-1,9]	0,63 [0,24-1,7]	0,255***
	ALT (U/L)	27,9 [3-114]	47,2 [5-685]	0,043**
	ALB (gr/dl)	3,15 [2,1-3,9]	3,19 [2,1-4,2]	0,465***
	CRP (mg/L)	99,8 [4-438]	101,4 [6-350]	0,666**
	HB (gr/dl)	7,8 [4,6-11]	7,9 [5,4-11]	0,548**
	PLT (10 ³ /μL)	49,5 [3-446]	40 [5-254]	0,500**
	NEU (10 ³ /μL)	0,35 [0-1,3]	0,20 [0-1,4]	<0,001**
Ortalama antibiyotik günü		24,4 [7-60]	23,9 [4-57]	0,779**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**Mann-Whitney U test kullanıldı.

***Independent Samples T-Test kullanıldı.

Bakteriyemi olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında atak sonu 30.gün mortalite oranı bakteriyemi olan grupta %25,5 olmayan grupta %13,7 tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,040$). Total parenteral nütrisyon ihtiyacında iki grup arasında farklılık bulunmazken ($p=0,234$), vasopressör ihtiyacı ve mekanik ventilatör ihtiyacı bakteriyemi ile ilişkili bulundu ($p<0,05$). Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ALT ortalaması bakteriyemi olan grupta daha yüksekti ($p=0,043$). Nötrofil ortalaması bakteriyemi olan grupta daha düşük olup bakteriyemi ile ilişkiliydi ($p<0,001$). BUN, kreatinin, albümin, CRP, PCT (bakteriyemi olan grupta 72 atakta bakılmış, 25 atakta bakılmamış. Bakteriyemi olmayan grupta 66 atakta bakılmış, 32 atakta bakılmamış), hemoglobin, platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama antibiyotik kullanma günü kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,779$).

Nötropenik enfeksiyon atakları kendi içinde karşılaştırıldı ve mortalite üzerine etkili faktörler belirlenmeye çalışıldı. (Tablo 15)

Tablo 15. Mortalite ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi

		Atak sonu 30.gün ex (n=38)	Atak sonu 30.gün sağ (n=160)	p
Mekanik ventilatör ihtiyacı	Yok	4 (%10,5)	153 (%95,6)	0,001*
	Var	34 (%89,5)	7 (%4,4)	
Vasopressör ihtiyacı	Yok	5 (%13,2)	148 (%92,5)	0,001*
	Var	33 (%86,8)	12 (%7,5)	
TPN ihtiyacı	Yok	10 (%26,3)	136 (%85)	0,001*
	Var	28 (%73,7)	24 (%15)	
Bakteriyemi	Yok	13 (%35,1)	82 (%53,9)	0,040*
	Var	24 (%64,9)	70 (%46,1)	
Remisyon durumu	Remisyonunda değil	31 (%81,6)	104 (%65)	0,049*
	Remisyonunda	7 (%18,4)	56 (%35)	

Tedavi türü	İndüksiyon	19 (%50)	91 (%56,9)	0,641*
	Konsolidasyon	15 (%39,5)	58 (%36,3)	
	Kurtarma	4 (%10,5)	11 (%6,9)	
Enfeksiyon kanıtı	FUO	4 (%10,5)	34 (%21,5)	0,164*
	CDI	14 (36,8)	52 (%32,5)	
	MDI	20 (%52,6)	74 (%46,2)	
Nötropeni günü	0-7 gün	6 (%15,8)	63 (%39,4)	0,0229*
	8-14 gün	9 (%23,7)	25 (%15,6)	
	15 gün ve üzeri	23 (%60,5)	72 (%45)	

FUO: Nedeni Belirlenemeyen Ateş

MDI: Mikrobiyolojik Kanıtlı Ateş

CDI: Klinik Kanıtlı Ateş

*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Mortalite üzerine etki eden faktörler incelendiğinde exitus ile sonlanan ataklarda mekanik ventilatör ihtiyacı, vasopressör ihtiyacı ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı yüksekti ve mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,05$). Remisyonda olmayan hastalarda atak sonu exitus oranı %81,6 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). İndüksiyon, konsolidasyon ya da kurtarma tedavisi alma ile mortalite ilişkili bulunmadı ($p=0,641$). Nötropeni süresi >15 gün olan hastalarda atak sonu exitus oranı %60,5 olup istatistiksel olarak mortalite ile ilişkiliydi ($p<0,05$).

Tüm hastalaların genel sağkalımları üzerine etkili faktörler incelendi. (Tablo 16)

Tablo 16. Sağkalım üzerine etki eden faktörler

		Ortalama sağkalım	p
Tanı tarihi	Genel	14,3 ± 1,96	0,806*
	Pandemi öncesi	14,7 ± 2,53	
	Pandemi sonrası	12,9 ± 2	
Cinsiyet	Kadın	13,5 ± 1,065	0,843*
	Erkek	14,23 ± 6	
AML risk grubu	İyi	22,2 ± 5,37	0,001*
	Orta	14,2 ± 7,1	
	Kötü	7,5 ± 2	
AML FAB sınıflaması	Hematolojik hastalıktan transforme AML	7,8 ± 1,43	0,001*
	Diğer	17,23 ± 3,6	
Komorbidite	Yok	14,8 ± 2,2	0,01*
	AC hastalığı	1,03 ± 0	
	KVS hastalığı	16,3 ± 4,43	
	Diyabetes mellitus	6,46 ± 1,24	
	KBH	10,9 ± 2,27	
	Diğer	21,4 ± 14,6	
Yaşa göre	65 yaş ve üzeri	9,1 ± 2	0,01*
	65 yaş altı	16,6 ± 5,1	
Atak sayısına göre	1 atak	7,5 ± 2,06	0,01*
	2 atak	22 ± 4,03	
	3 atak	16,3 ± 1,97	
	4 atak	24,4 ± 12,9	
	5 atak	10,9 ± 7,94	
	6 atak	11,6 ± 0,01	

AC Hastalığı: Akciğer Hastalığı

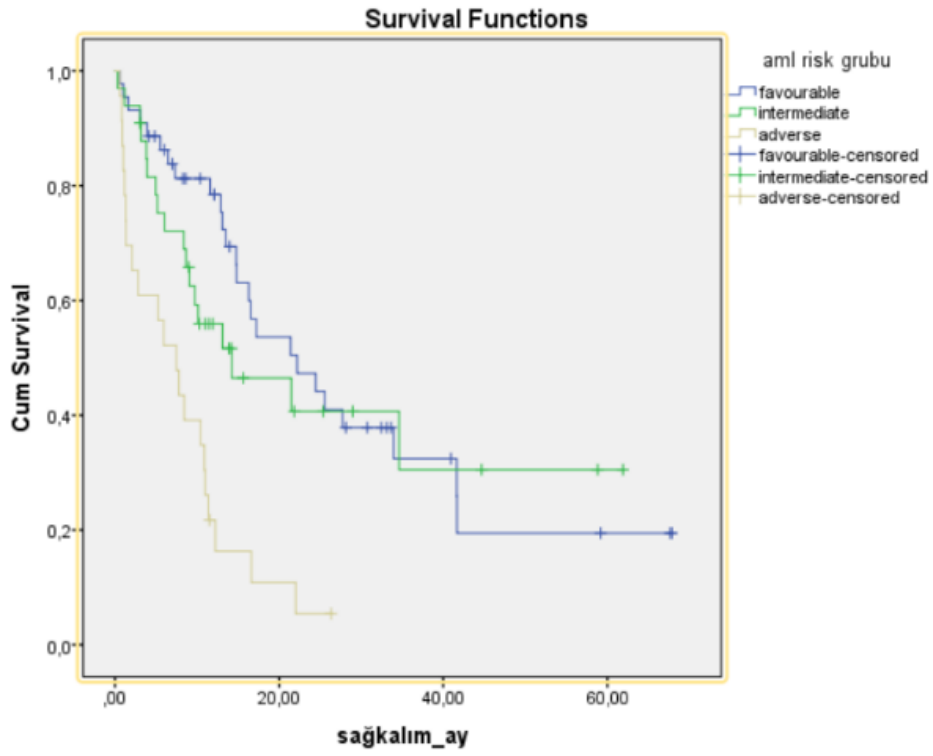
KBH: Kronik Börek Hastalığı

KVS Hastalığı: Kardiyovasküler Sistem Hastalığı

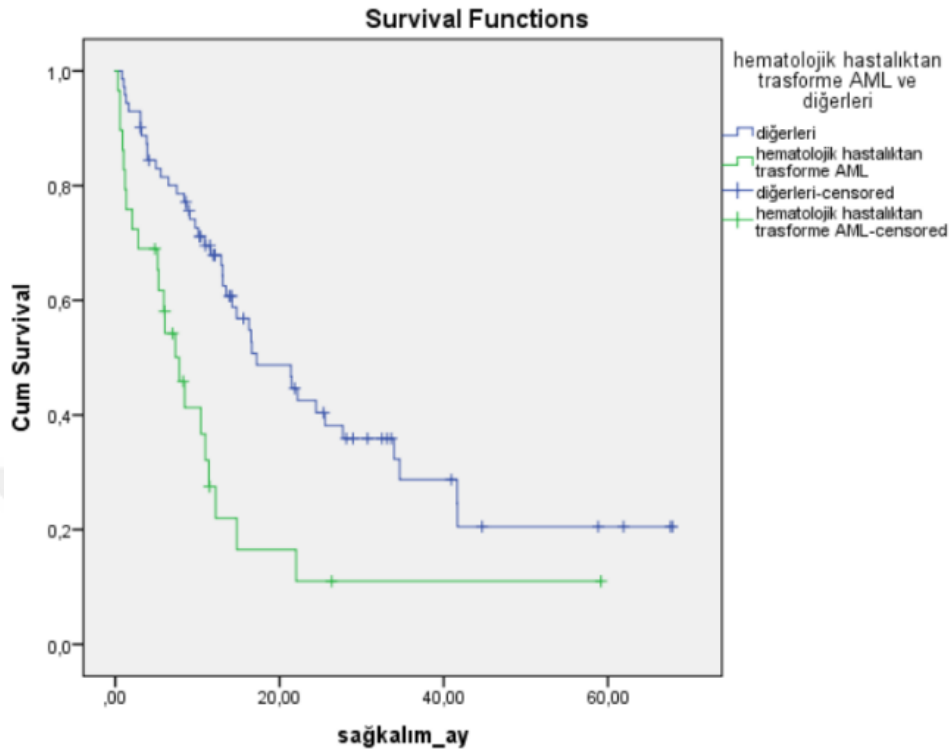
Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma şeklinde verildi.

*Kaplan Meier testi kullanılarak hesaplandı.

Şekil 1. AML risk grubuna göre ortalama sağkalım sonuçları



Şekil 2. Hematolojik maligniteden transforme AML ve diğer FAB sınıflaması grubunun ortalama sağkalım sonuçları



Sağkalım üzerine etki eden faktörler incelendiğinde pandeminin sağkalımı olumsuz etkilemediği görüldü ($p=0,806$) Cinsiyetin sağkalım üzerinde etkisi görülmedi ($p=0,843$).

Kötü risk AML grubu, hematolojik maligniteden transforme AML grubu, >65 yaş ve üzeri hastalar, akciğer hastalığı ve diyabeti olan hastalarda ortalama sağkalım anlamlı şekilde kısa bulundu. ($p<0,05$)

Geçirilen nötropenik enfeksiyon ataklarının sayısının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde 1 atak geçiren hastaların ortalama sağkalımı 7,5 ($SD\pm 2,06$) ay ile diğerlerinden kısaydı ($p=0,01$).

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignitelerde; gerek hastalığın doğasından kaynaklanan kemik iliği yetmezliği neticesinde gelişen immün sistem zafiyeti ve nötropenik süreç gerekse yüksek doz ve yoğunlukta uygulanan kemoterapi protokolleri nedeni ile bu hastaların enfeksiyonlara yatkınlıkları artmaktadır. Hastalar çoğunlukla kontrol altına alınamamış hastalık süresince karşılaşılan enfeksiyonlar ve kanama nedeni ile kaybedilmektedir.

Günümüzde enfeksiyon yönetimi ile ilgili farkındalık artmasına ve yeni kılavuzlar yayınlanmasına rağmen enfeksiyonlar kanser hastaları için halen önemli sorun teşkil etmektedir. Kemoterapi ilişkili nötropeni neticesinde gerçekleşen enfeksiyonların hasta açısından mortalitesi ve komplikasyon riski yüksek olup hastanede yatışı uzatmaktadır. Hastanede yatış süresinin uzaması, kullanılan antibiyotikler, antifungal ilaçlar, hastaya yapılan girişimler, destek bakım hizmetleri maliyet etkinlik açısından da sorun teşkil etmektedir. Bu nedenlerle febril nötropenik atakların geriye dönük incelenmesi lokal epidemiyolojik bilgilerin eldesi ve enfeksiyon yönetiminde düzenlemeler için gereklidir.

Nötropenik ve kemoterapi alan hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeni ile enfeksiyonun beklenen klasik semptom ve bulguları olmayabilir. Bu hastalarda tek semptom ateş olabildiği için nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyon ile ilişkili kabul edilmeli ve acil olarak değerlendirilmelidir. Afebril nötropenik hastalar da enfeksiyon bulgusu saptandığında FEN gibi tedavi edilmelidir. Hastanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve en kısa sürede ampirik antibiyotik başlanması hayati öneme sahiptir. FEN ataklarında ölümlerin çoğu bakteriler ile ilişkilidir. Akut lösemi tanılı hastalarda yapılan otopsi çalışmaları enfeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının %80'e kadar çıkabildiğini göstermiştir. Solid tümörlü hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında ise bu oran %50 civarındadır^{123,124}.

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu oldukça ciddi bir enfeksiyon olup tüm dünyayı etkilemiştir. Bu dönemde kanser hastalarının nasıl tedavi edilmesi gerektiğine dair pek çok kılavuz yayımlanmıştır. Bazı hastalarda tedaviler ertelenirken, bazı hastalarda doz modifikasyonları yapılmak zorunda kalınmıştır. Hastalığın teşhisi için klinik bulgulara ek RT-PCR testi kullanılmıştır. Tüm dünya ve ülkemizde olduğu gibi kliniğimizde de COVID-19 'a yönelik sağlık bakanlığınca belirlenen önlemler alınmış ve sağlık çalışanları belirli dönemlerde eğitilmiş, periyodik olarak COVID-19 enfeksiyonu açısından taramış, servislere ziyaretçi kısıtlaması getirilmiş, kemoterapi için yatırılacak tüm hastalara yatış öncesi COVID- PCR testi uygulanmıştır. Akut lösemi acil ve etkin tedavi gerektirdiğinden pandemiden bağımsız tüm

hastalara ulaşması gereken tedaviler verilmiştir. Çalışmalarda da COVID-19 döneminde hastaların gerekli tedavilere yönlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Hastane yatış sürelerinin mümkün oldukça kısaltılması, ayaktan tedavi izlemleri önerilmiştir¹³⁴.

Pandemi öncesi ve sonrası bu açıdan hastaların FEN yaklaşımlarında veya bu dönemde saptanan enfeksiyöz etmenlerin veya yaklaşımın sağkalımları üzerine etkisi farklı olabileceğinden yola çıkılarak çalışmamızda retrospektif olarak incelenmiştir. Literatürde pandemi dönemi nötropenik enfeksiyonlara yaklaşımı pandemi öncesi dönemle karşılaştırmalı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle ilk çalışmadır.

Pandemi sonrası dönemde febril nötropeni için hastalar ateş açısından taranırken hastaların birçoğunun antibiyotik başlandığı dönemde ateşinin olmadığı görüldü. Pandemi öncesi nötropenik hastalarda ateş yanıtına göre antibiyotik başlanırken, pandemi sonrası hastalara klinik, semptom, akut faz reaktanı yüksekliğine göre (CRP, PCT) tedavi başlandığı tespit edildi. Kliniğimizde pandemi öncesi gerçekleşen enfeksiyon ataklarında ateş saptanma oranı %98,2 iken, pandemi sonrası gerçekleşen enfeksiyon ataklarında bu oran %8 olup istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bunun nedeni araştırıldığında hijyen önlemleri kapsamında timpanik ateş ölçerden, hasta temasını azaltmak ve muhtemel COVID-19 virüs bulaşını azaltmak adına infrared ateş ölçere geçildiği görüldü. Mevcut ateş ölçer ile hastaların alından temassız şekilde ateşinin ölçüldüğü öğrenildi. Pandemi sonrası dönemde gerçekleşen enfeksiyon ataklarında antibiyotik başlandığı durumlar araştırıldı; %8 atakta ateş nedeni ile, %13,6 atakta sadece CRP progresyonu olması nedeni ile, %60,2 atakta CRP progresyonu ve klinik bulgu ya da semptom varlığı neticesinde, %13,3 atakta CRP progresyonu olmaksızın sadece klinik bulgu ya da semptom olması nedeni ile, %4,5 atakta ise CRP progresyonu olmaksızın yalnızca kültür üremesi olması nedeni ile antibiyoterapi başlandığı görüldü.

Chan ve arkadaşlarının 133 lösemi hastası üzerine yaptığı 5 yıllık gözlemsel çalışma sonucunda ortalama FEN atak sayısı 2,1, Shilpakar ve arkadaşlarının akut lösemi nedeniyle kemoterapi görürken FEN gelişen hastalarda prospektif, gözlemsel çalışmada ortalama FEN sayısı 1,8 saptanmıştır^{106,136}. Çalışmamızda ortalama atak sayısı 1,98 ($SD\pm 1,0$) olarak literatürle benzer saptanmıştır. Pandemi öncesi grupta ortalama atak sayısı 2,1 ($SD\pm 1,1$) iken pandemi sonrası grupta 1,8 ($SD\pm 0,95$) saptandı. Hijyen önlemlerinin artırılması neticesinde pandemi sonrası geçirilen enfeksiyon atağı sayısında azalma beklenirken çalışmamızda görece bir azalma olsa da istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,11$). Hastaların birçoğunun derin nötropenide

olması, kullanılan yoğun sitotoksik kemoterapiler neticesinde enfeksiyon kaynağının kendi florası ve fırsatçı enfeksiyonlar ön planda olduğu düşünüldü ayrıca febril nötropenide akut faz reaktanlarının kullanılması enfeksiyon atağını saptamada ateş yanıtı ile benzer olduğu görüldü.

Pandemi sonrası dönemde ortamala hastanede yatış süresi anlamlı şekilde kısalmıştı ($p=0,049$). Nedenleri incelendiğinde pandemi sonrası dönemde COVID-19 enfeksiyonu bulaş riskini azaltmak amacıyla hastaların ayaktan takip edilmek üzere poliklinik kontrolü ile taburcu edildiği ya da CRP yanıtı alındığında IV antibiyotikten oral antibiyotiğe geçilerek poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildiği görüldü.

Pandemi öncesi ve sonrası yaş ortalaması ($p=438$) ve cinsiyet dağılımında ($p=0,923$) anlamlı farklılık yoktu. Hastalar exitus olanlar ve halen hayatta olanlar olarak karşılaştırıldığında pandemi öncesi tanı alan hastalardan %21,6 halen hayatta iken bu oranın pandemi sonrası dönemde tanı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde %40'a yükselmiş olduğu görüldü ($p=0,002$). AML hastalığının ortalama sağkalım süresine bağlı olduğu düşünüldü.

Hastalar ELN 2022 kriterlerine göre iyi-orta-kötü olarak AML risk gruplarına ayrıldığında pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklılık saptanmadı ($p=0,354$). İki grup hastaların komorbidite dağılımı ($P=0,148$) ve ataklardaki remisyon durumu ($p=0,539$) açısından da benzerdi. Pandemi öncesi ve sonrası hastaların ve geçirilen enfeksiyon ataklarının, yapılan karşılaştırmalar sonucu benzer hasta ve atak profiline sahip olduğu görüldü. İki grubun homojen profil oluşturması nötropenik enfeksiyon ataklarına etki eden değişkenlerin araştırılmasında çalışmamız için avantaj olarak değerlendirildi.

Febril nötropenide ateş başlangıcından 1 saat içinde (bazı kaynaklarda yarım saat içinde) ampirik antibiyotik başlanması hayati öneme sahiptir. Ancak kliniğimizde ateş ölçer değişiminin getirdiği bir sonuç olarak pandemi döneminde ateş takibi yapamadığımız görüldü. Semptom, klinik ve akut faz reaktanı yükselmesi ile antibiyotik tedavisi başlamanın, ateş yanıtı ile antibiyotik başlamaya göre erken ya da geç antibiyotik başlanması durumunu doğurabileceği ve bu durumun antibiyotik kullanım süreleri arasında farklılığa yol açabileceği düşünüldü. İki grupta antibiyotik kullanım süreleri karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,971$). Antibiyotik günleri arasında fark olmaması pandemi sonrası ortalama hastanede yatış süresinde anlamlı kısaltmaya ve IV antibiyotik kullanan hastaların CRP yanıtı alındıktan sonra oral antibiyotiğe geçilerek taburcu edilmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Atak sonu 30.gün mortalitesinde ($p=0,443$), total parenteral n trisy n ihtiya ı ($p=0,097$), vasopressör ihtiya ı ($p=0,495$) ve mekanik ventilatör ihtiya ı ($p=0,784$) kar ıla tırıldı ında iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Akut faz reaktanı y kseli ine ve kliniğine göre enfeksiyon yönetiminin ya da ateş yanıtına göre enfeksiyon yönetiminin mortalite ve prognoz üzerine farklılık olu turmadı ı görüldü. Pandemi sonrası dönemde COVID-19 enfeksiyonuna ikincil mekanik ventilatör ihtiya ının artabileceği d   n lm  t  ancak hastalara servis yatı ında ve yüksek COVID enfeksiyonu şüphesinde COVID PCR testi yapılması, her enfeksiyon atağı sırasında test yapılmaması nedeni ile COVID-19 enfeksiyonu ile mekanik ventilatör ilişkisi incelenemedi.

Pandemi sonrası profilaktik antifungal kullanımı anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,003$). Pandemi sonrası dönemde COVID 19  nlemleri nedeni ile olası mantar enfeksiyon varlığını atlamama adına profilaksi kullanımının arttığı d   n ld .

İki gruptaki enfeksiyon atakları; enfeksiyon kanıtına göre kar ıla tırıldı. Pandemi sonrası klinik kanıtlı enfeksiyon ve mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyon görülme oranı yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,164$).

Kullanılan antibiyotikler kar ıla tırıldı ında kolistin kullanımı pandemi sonrası ataklarda %10,9'dan %25'e yükselmiş olduğu görüldü diğer antibiyotik grupları yüzdesel olarak benzerdi. Kolistin kullanımındaki artmaya rağmen kullanılan antibiyotiklerin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,076$). Kolistin kullanımındaki artışın pandemi sonrası ataklarda gram negatif kültür üremesinin artmış olmasına bağlı olduğu d   n ld .

Kültür üremesi sonuçları iki grupta kar ıla tırıldı. Pandemi sonrası ataklarda kültür alınma oranı anlamlı azalmıştı ($p=0,006$). Pandemi sonrası kültür alımındaki azalmanın, hijyen önlemleri kapsamında COVID-19 enfeksiyonu bula  riski nedeniyle hastalara sınırlı temas ve ateş yanıtının çoğu atakta tespit edilememesi nedeni ile gerçekleştiği d   n ld . İki grup arasında bakteriyemi saptanma oranı benzerdi ($p=0,532$). Pandemi sonrası dönemde %80 hastada    me titreme  ik yeti geli mi  ve kültürlerin    me titreme olduğu anda alındığı %20 kültürün antibiyotik ba lamaya karar verildikten sonra rastgele zamanda alındığı görüldü.

Literatürde farklı çalışmalarda bakteriyemi oranı %10-25 ile %45.9 saptanan sonuçlar bildirilmi tir^{91,94}. Çalışmamızda kültür alınan hastalar arasında bakteriyemi oranı %49,7 ile literatürden yüksek saptanmıştır. Ayrıca bakteriyemi saptadığımız hastalarımızda en sık tespit edilen bakteri koagülaz negatif stafilokok (%34,2) olarak bulundu. Bunu ESBL negatif E. coli (%24,5) takip etti.

Velasco ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyemi gelişen FEN'li hastalarda mortalite oranı %24,5 olarak bildirilmektedir¹³⁷. Mario ve arkadaşlarının¹³⁸ hematolojik malignitesi olan bakteriyemili febril nötropenik olgular üzerinden yaptığı çalışmada toplam 217 hastanın 44'ünde(%20,3) mortalite saptanırken Wisplinghoff ve arkadaşlarının¹³⁹ 2340 hasta üzerinden yaptığı çalışmada ise nötropenik hastalar için mortalite oranı %36 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nötropenik enfeksiyon atağı geçiren ve bakteriyemi gelişen hastalarda mortalite oranı %64,9 saptanmış olup bakteriyemi gelişen atak oranımızın yüksek olmasına bağlandı.

Kimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2007-2015 yılları arasında AML tanılı hastalar FEN atakları döneminde incelenmiş. Gram-pozitif üreme ve gram-negatif üreme oranları sırası ile %73 ve %26 olarak saptanmış, ayrıca gram-pozitif üremede en sık *Staphylococcus aureus*, gram-negatif üremede en sık *Escherichia coli* görülmüş. Ajay ve arkadaşlarının 95 AML hastasını, 382 febril ataklarını inceledikleri bir çalışmada gram-negatif enfeksiyonun sıklığı (%63) daha fazla bulunmuştur^{140 121}. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Ali Hakan Kaya ve arkadaşlarının 2014-2015 yıllarında yaptığı bir çalışmada % 65 gram-negatif, % 22 gram-pozitif mikroorganizma saptanmıştır¹⁴¹.

Bizim çalışmamızda gram negatif üreme ve gram pozitif üreme oranları sırası ile %63,4 ve %36,6 olarak tespit edildi. Araştırmamızda bulduğumuz oranların genel olarak güncel literatürün çoğunluğu ile uyumlu olduğu görüldü. Araştırmamızda literatürle benzer şekilde KNS ve *Escherichia coli* sıklığı daha fazla saptanmıştır.

Pandemi öncesi de sonrası da gram negatif patojenler gram pozitif patojenlerden sıkı ve iki grup gram negatif ve gram pozitif üremeler açısından benzerdi (p=0,532). Pandemi öncesi en sık %15,6 ile KNS ikinci sıklıkta %12,8 ile ESBL negatif *Escherichia Coli* üremesi olmuşken pandemi sonrası dönemde en sık %19 KNS ikinci sıklıkta %13,9 *Klebsiella pneumoniae* üremesi olmuştur. Yüzdesel olarak farklılık olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak patojen gruplarının dağılımında farklılık saptanmamıştır (p=0,549). Benzer bir çalışma henüz literatürde bulunmadığı için literatür ile karşılaştırılamadı.

Pandemi sonrası radyoloji ünitelerinde de COVID-19 tedbirleri uygulanmaya başlandı. Radyolojik inceleme sürecinde yapılan görüntülemenin tanıya olacak katkısı ve bu süreçte gelişebilecek COVID-19 riski yönünden kar /zarar oranı gözetilerek tetkikin planlanması, radyoloji ünitelerine gönderilen tüm hastalar hastalık açısından şüpheli kabul edilerek

enfeksiyon kontrol önlemleri alınması, her hasta odadan çıkarıldıktan sonra temizlik ve dezenfeksiyon yapılması gibi önlemler alındı ¹⁴².

Akciğer enfeksiyonlarının FEN ataklarında sık görülmesi ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olması nedeni ile tanısının erken ve doğru koyulması çok önemlidir. Akciğer grafisi akciğer patolojilerini araştırmak için standart ilk yaklaşımdır; ancak nötropenik hastalarda göğüs radyografilerinin duyarlılığının çok düşük olduğu gösterilmiştir^{119,143}. Geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ateş yanıtı alınamayan hastalarda yapılan bir çalışmada akciğer grafisi %10 patolojik bulgu gösterirken HRCT ile %50 patolojik bulgu saptanmıştır^{143,144}.

Yapılan bazı çalışmalar kemoterapi alan hastalarda her ateş sonrası COVID-19 enfeksiyonu tarama amacı ile HCRT çekilmesini¹⁴⁵ önerse de çalışmamızda akciğer enfeksiyonu düşündüğümüz ya da enfeksiyon odağını saptayamadığımız enfeksiyon ataklarında HRCT görüntülemesi yapıldı. Pandemi öncesi %12,7 atakta görüntüleme yapılmamışken, pandemi sonrası %10,2 atakta görüntüleme yapılmamış olduğu görüldü. Pandemi öncesi toplam %88,1 atakta HRCT çekilirken pandemi sonrası toplam %82,7 atakta HRCT çekilmişti. Diğer yapılan görüntülemeler; abdomen görüntülemesi (BT, MR, USG), paranasal sinüs BT, beyin BT, PAAG olduğu tespit edildi. Yapılan görüntülemelerin dağılımı ve görüntüleme yapma sıklığı arasında pandemi öncesi ve sonrası grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Kliniğimizde nötropenik hastalarda enfeksiyon şüphesi olduğunda pandemi öncesi ve sonrasında odak saptanması için benzer yaklaşımların tercih edildiğini gösterdi.

Pandemi öncesi dönemde %43,8 görüntülemede bulgu saptanmazken, pandemi sonrası dönemde bu oran azalmış %30,4'e düşmüştü ve görüntülemelerde daha fazla patolojik bulgu saptanmıştı ($p>0,05$). İstatistiksel olarak farklılık saptanmasa da görüntüleme bulgularındaki artışın nedeni, pandemi sonrası klinik semptomların ortaya çıktığı ve AFR yüksekliğinin olduğu dönemde görüntüleme yapılması olduğu düşünülmektedir. İki grup arasında görüntülemelerde saptanan patolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=328$).

Pandemi öncesi ve sonrası gerçekleşen ataklar laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı. BUN ($p=0,445$), ALT ($p=0,348$), PCT ($p=0,32$), hemoglobin ($p=0,538$), trombosit ($p=0,978$), nötrofil ($p=0,545$) ortalamaları arasında farklılık saptanmadı. Kreatinin ortalaması pandemi sonrası anlamlı şekilde yükseldi($p=0,008$). Pandemi sonrası dönemde çalışmamıza dahil edilen hastalarda kronik böbrek hastalığının diğer gruba göre daha yüksek

olması nedeni ile bu farklılığın meydana geldiği düşünüldü. CRP ortalaması pandemi öncesi grupta 86,5 mg/L ölçülürken, pandemi sonrası grupta 115,6 mg/L ölçüldü. Pandemi sonrası dönemde anlamlı şekilde yükseldi ($p=0,007$). Pandemi sonrası dönemde çoğu hastada ateş saptanamaması ve enfeksiyon atağı tanısının çoğu atakta AFR yüksekliğine bağlı konulmasının bu sonuçta etkili olabileceği düşünüldü. Pandemi öncesi tedavinin sıklıkla ateş odaklı olması nedeni ile atak sırasında kaydedilen CRP'nin daha düşük olması nötropenik enfeksiyon tanısında ateş yanıtının muhtemel enfeksiyonu daha erken dönemde saptayabileceğini düşündürdü. İki grup arasında albümin ortalaması açısından da anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Albüminin bir negatif akut faz reaktanı olması neticesinde pandemi sonrası yüksek CRP değerleri ile ilişkili olarak düşük saptandığı düşünüldü. Pandemi öncesi dönemde PCT ortalaması 11,22 ng/ml, pandemi sonrası ise 3,8 olduğu görüldü ($p=0,32$). İki grup arasındaki bu farklılığın nedeni olarak prokalsitoninin pandemi öncesi dönemde, pandemi sonrası döneme göre oldukça az atakta ve spesifik olarak kötü gidişatlı hastalarda bakılmasının olduğu düşünüldü.

Nötropenik enfeksiyon ataklarında mortalite üzerine etkili faktörler değerlendirildi.

Hastalar enfeksiyon atağı yaşadığı gün nötropeninin kaçınıcı gününde olduğuna göre 3 gruba ayrıldı. Nötropeni süresi >15 gün olan ataklarda, atak sonu exitus oranı %60,5 olup istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili bulundu ($p=0,0229$). Darmon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzamış nötropeni ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken Mario ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzamış nötropenili hastalarda, nötropenisiz veya nötropenisi 10 günden az süren hastalara göre mortalite riski 6 kat daha yüksek saptanmıştır^{146,147}.

Yapılan çalışmalarda febril nötropeni olgularının yaklaşık %45- 50'si mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %25'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorisine alınmış, %25-30'unda ise enfeksiyon odağı saptanamamıştır ve mortalite gelişen olgularda klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanma oranı, mortalite gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁶⁹. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kandemir ve arkadaşları, 81 kanserli hastada yaptıkları febril nötropeni çalışmasında, %41'ini klinik olarak, %28'ini mikrobiyolojik olarak tanımlamışlar, %31'inde nedeni belirlenemeyen ateş olarak bildirmişlerdir¹⁴⁸.

Çalışmamızda enfeksiyon kanıtı aynı şekilde 3 gruba kategorize edilmiş olup; %19,1 (38 atakta) nedeni belirlenemeyen enfeksiyon, %33,3 (66 atakta) klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %47,6 (94 atakta) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanmış olup

mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak kanıtlanamamıştır ($p=0,164$). Bunun değerlendirdiğimiz hasta sayısının az olması, bakteriyemi oranımızın yüksek olmasının neticesi olarak değerlendirildi.

Hematolojik maligniteli hastaların eşlik eden komorbid durumları incelendiğinde; Tseveldorj ve arkadaşlarının nötropenik hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada komorbiditesi olan hastaların tedavi başarısını etkilemediği sonucuna varılmıştır¹⁴⁹. Yine Eun Jin Kim ve arkadaşlarının S. Maltophilia bakteriyemisinde mortalite ile ilgili yapmış olduğu çalışmada DM, hipertansiyon, KBH, KAH gibi komorbiditesi olan hastaların mortalite ile ilişkisi incelenmiş ve sonuç olarak istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır¹⁵⁰. Çalışmamızda akciğer hastalığı ve diyabetes mellitus komorbiditelerinin atak sonu mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,039$). Hasta grubumuzun yalnızca akut myeloid lösemi tanılı hastalardan oluşması ve %39 hastanın komorbiditesinin olmamasının durumla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda mekanik ventilatör ihtiyacı ($p=0,001$), vasopressör ihtiyacı ($p=0,001$) ve total parenteral beslenme ihtiyacı ($p=0,001$) mortalite gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti ve mortalite ile ilişkili bulundu. Mortalite gelişen hastaların %81,6'sının remisyonda olmadığı görüldü ve mortalite ile ilişkili saptandı ($p=0,049$). Hastalar enfeksiyon atağı başında aldıkları tedavilere göre indüksiyon-konsolidasyon-kurtarma rejimi olarak 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı; tedavi rejiminin mortalite ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,641$).

Atak başında kaydedilen laboratuvar değerlerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Mortalite gelişen grupta ortalama albümin değeri literatür ile uyumlu olarak mortalite gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,004$). Albumin negatif akut faz reaktanı olup yapılan çalışmalarda hipoalbuminemi sepsiste kötü prognostik belirteçtir¹⁵¹.

Massaro ve arkadaşlarının hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda yaptığı nötropenik ateş çalışmasında, mortalite gelişen kolunda başlangıç CRP değeri 132 mg /L olarak saptanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmuş iken PCT değeri mortalite gelişenlerde ortalama 0,77 ng/mL olarak bulunmuş ancak anlamlı fark görülmemiştir¹⁵². Çalışmamızda da benzer şekilde mortalite gelişen grupta CRP ortalaması 120,53 mg/L ($SD\pm 76,08$), gelişmeyen grupta 94,9 mg/L ($SD\pm 70,85$) olup istatistiksel olarak CRP yüksekliği literatürle benzer şekilde mortalite ile ilişkili saptandı ($p=0,041$). PCT mortalite gelişen grupta ortalama 8,57 ng/ml ($SD\pm 19,27$), mortalite gelişmeyen grupta ortalama 15,1 ng/ml ($SD\pm 15,1$) olup mortalite ile ilişkisi olmadığı saptandı ($p=0,114$). Bunun her atakta PCT görülmemesinin getirdiği eksik veri

nedeni ile olduğu düşünüldü. BUN, kreatinin, ALT, hemoglobin, trombosit ve nötrofil değerleri arasında mortalite gelişen ve gelişmeyen grupta sonuçlar benzerdi ve istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili saptanmadı ($p>0,05$).

Osmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite gelişen grupta ANS (absolü nötrofil sayısı) ortalama değeri $127 /\text{mm}^3$ olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır¹⁵³. Link ve arkadaşlarının febril nötropenik hastalarda antibiyoterapi ile yükselen, stabil seyreden ya da düşen beyaz küre sayıları karşılaştırılmış ve stabil seyreden ya da düşüş gösteren kolda mortalite anlamlı bulunmuştur¹⁵⁴. Ancak çalışmamız ile literatürdeki araştırmalar bu konuda ters düşmektedir. Çalışmamızda mortalite gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında nötrofil sayıları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,673$). Bu sonuçları homojen dağılım göstermeyen laboratuvar verileri ve çoğu atak başında nötrofil değerinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ile açıklamak mümkündür.

Nötropenik enfeksiyon atakları bakteriyemi gelişen ve gelişmeyen ataklar olarak ikiye ayrıldı.

Yukarıda da belirtildiği gibi bakteriyemi olan grupta exitus oranı %64,9 olup mortalite ile ilişkili bulundu ($p=0,040$). TPN ihtiyacı gelişmesi bakteriyemi ile ilişkili bulunmadı ($p=0,234$). TPN kullanımının daha ziyade mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı artırması nedeni ile anlamlı saptanmadığı düşünüldü¹⁵⁵.

Vasopressör ihtiyacı ($p<0,001$) ve mekanik ventilatör ihtiyacı ($p=0,007$) bakteriyemisi olan grupta anlamlı şekilde daha yüksekti. Ülkemizde Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi'nde yapılan Topeli ve arkadaşlarının Stafilococcus aureus bakteriyemisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmasında mekanik ventilatör ihtiyacı %12,9, total parenteral nütrisyon ihtiyacı %9,9 saptanmış olup bizim kliniğimizde çok daha yüksek saptanmıştır¹⁵⁶. Bunun çalışmamızdaki hastaların AML tanılı olması, nötropeni görülme sıklığının ve nötropenin süresinin uzun olması ve çoğunlukla yüksek doz sitotoksik kemoterapi almaları nedeni ile olduğu düşünülmüştür.

Bakteriyemi gelişmesi ile ortalama antibiyotik kullanma günü arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ($p=0,779$). Antibiyotik eksalasyon ve deeksalasyonunun nötropeniden çıkış zamanı ve akut faz reaktanlarına göre düzenlenmesi nedeni ile bakteriyemiden etkilenmediği düşünüldü.

Bakteriyemi olan ve olmayan gruplar arası enfeksiyon atağı başlangıcındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. BUN, kreatinin, albümin, CRP, PCT, hemoglobin, trombosit değerleri

iki grupta benzerdi ve bakteriyemi ile arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). ALT ortalaması bakteriyemisi olan grupta anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,043$). Bakteriyel toksinler ve sepsis ilişkili karaciğer fonksiyon hasarına ikincil olduğu düşünüldü¹⁵⁷. Nötrofil ortalaması bakteriyemi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,001$). Daha düşük nötrofil değerleri literatürle benzer şekilde bakteriyemi gelişmesi ile ilişkili bulundu^{158,137,140}

Hastaların ilk kemoterapi aldıkları tarih ile ölüm tarihleri kaydedildi ve hastaların ortalama sağkalımı hesaplandı. Sağkalım üzerine etkili faktörler incelendi. Pandemi öncesi ve pandemi dönemi grupta farklılık saptanmadı ($p=0,806$). AML vakalarını pandemi sonrası da benzer şekilde yönettiğimizi ve tedavi yaklaşımımızın pandemiden etkilenmediğini düşündürdü.

ELN 2022'ye göre atanan AML risk grupları arasında kötü risk grubu 7,5 ay ($SD\pm 2$) ile iyi ve orta risk grubundan anlamlı şekilde kısaydı ($p=0,001$). Sonuç literatür ile uyumluydu³². Literatür ile uyumlu şekilde hematolojik maligniteden transforme hastalarda sağkalım diğer gruptan anlamlı şekilde kısaydı ($p=0,001$)³².

Komorbiditelerin sağkalıma etkisi araştırıldığında akciğer hastalığı olan hastalarda sağkalım diğer gruplardan anlamlı şekilde kısaydı ($p=0,01$). Bernard Tawfik ver arkadaşlarının AML'li hastalarda komorbiditelerin sağkalıma etkisini incelediği çalışmasında yaşlı hastalar arasında diyabet, daha yüksek 30 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir¹⁵⁹. Kanserli hastalarda yapılan sağkalım çalışmalarında da diyabet varlığının sağkalım üzerine olumsuz sonuçları ortaya konmuştur¹⁶⁰. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da diyabetli hastalarda ortalama sağkalım diğer gruplardan belirgin kısa saptandı ($p=0,01$).

65 yaş ve üzeri hastaların olduğu grupta literatür ile benzer şekilde ortalama sağkalım anlamlı şekilde kısaydı ($p=0,01$)³².

Ortalama sağkalım atak sayısına göre değerlendirildiğinde en kısa sağkalım tek atak geçiren hasta grubundaydı [7,5 ay ($SD\pm 2,06$)]. 1 atak geçirip exitus olan hastalar genellikle advers risk grubunda ve 65 yaş üzeri olan hastalar olduğu tespit edildi. Nötropenik enfeksiyon atakları, kemoterapi ilişkili nötropenide en önemli mortalite nedenlerinden biri olmasına rağmen mortalitede asıl etkili faktörlerin hastalığın doğasından kaynaklandığını gösterdi. 6 atak geçiren 1 hasta vardı ve 11,6 ($SD\pm 0,01$) ay ile ortalama sağkalıma yakındı; nötropenik enfeksiyon ataklarının kliniğimizde başarılı şekilde yönetildiğini düşündürdü.

Sonuç olarak pandemi sonrası dönemde COVID 19 önlemleri gereği ateşten ziyade akut faz reaktanı progresyonuna, klinik semptomlara göre hastalığın yönetiminin mortaliteye olumsuz katkısının olmadığı, hastaneden daha erken taburculuğun mortaliteyi olumsuz etkilemediği, pandemi döneminde nötropenik enfeksiyon etkenlerinde farklılık olmadığı enfeksiyon yönetim başarısının pandemi öncesi ile benzer olduğu görüldü. Daha önce AML hastalarında pandemi öncesi ve sonrası nötropenik enfeksiyon ataklarının karşılaştırıldığı bir çalışma literatürde olmadığı için çalışmamızın literatüre katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.



6. KAYNAKÇA

1. Lagunas-Rangel, F. A., Chávez-Valencia, V., Ángel Gómez-Guijosa, M. & Cortes-Penagos, C. *Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research Review Article IJHOSCR* vol. 11 (2017).
2. Heerema-McKenney, A. E. & Arber, D. A. Acute Myeloid Leukemia. *Hematopathology* 419–456 (2012) doi:10.1016/B978-1-4377-2606-0.00014-7.
3. 2022-cancer-facts-and-figures.
4. *Cancer Stat Facts: Leukemia-Acute Myeloid Leukemia (AML)*. <https://seer.cancer.gov/> (2012).
5. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML).
6. Deschler B, L. M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
7. Ferri Fred. *Ferri's Clinical Advisor 2020*. (2020).
8. Arber, D. A. *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
9. Sandler DP, R. J. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 3–16 (1997).
10. Fong, C. to & Brodeur, G. M. Down's syndrome and leukemia: Epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* **28**, 55–76 (1987).
11. M C Bene *et al*. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).
12. Haferlach, T. & Schmidts, I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* vol. 188 36–48 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.16360> (2020).

13. Bates, I. & Burthem, J. Bone Marrow Biopsy. *Dacie and Lewis Practical Haematology: Twelfth Edition* 112–125 (2017) doi:10.1016/B978-0-7020-6696-2.00007-2.
14. Appelbaum, F. R. The Acute Leukemias. *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition* 1, 1203–1209 (2012).
15. Kellerman, R. D., Rakel, D. & Blum W, B. C. *Conn's current therapy* 2020.
16. Appelbaum, F. R. Acute Leukemias in Adults. *Abeloff's Clinical Oncology* 1783-1797.e1 (2020) doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00095-5.
17. Khwaja, A. *et al.* Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2, (2016).
18. Appelbaum, F. R. *et al.* Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107, 3481–3485 (2006).
19. Juliusson, G. *et al.* Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113, 4179–4187 (2009).
20. Pelcovits, A. & Niroula, R. *Acute Myeloid Leukemia: A Review.*
<https://seer.cancer.gov/statfacts/>.
21. Ratnam, K. v, Khor, C. J., Su, W. P. & Clin, D. *Leukemia cutis LinkOut-more resources Medical MedlinePlus Health Information PDF' görüntüle.*
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8045053/>.
22. Blum, W. *et al.* Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia with t(6;11)(q27;q23) Results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and Review of the Literature. (2004) doi:10.1002/cncr.20489.
23. Giles FJ, B. G. R. F. *et al.* The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. _ Enhanced Reader.
24. Estey, E. H. *Therapeutic Options For Acute Myelogenous Leukemia BACKGROUND. General therapeutic options for patients with acute myelogenous.* (2001).
25. ECOG Performance Status.

26. karnofsky_performance_scale.
27. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **115**, 453–474 (2010).
28. Liersch, R., M€ Uller-Tidow, C., Berdel, W. E. & Krug, U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. doi:10.1111/bjh.12750.
29. C P Burns, J. O. A. A. L. F. F. R. D. J. E. J. R. F. W. Analysis of the presenting features of adult acute leukemia_ the French-American-British classification - PubMedsssss.
30. Atul B. Mehta & A. Victor Hoffbrand. *Haematology at a Glance*.
31. Cd, F. *Metabolic emergencies in the cancer patient. Author information √. Seminars in Oncology* vol. 27 (2000).
32. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* **140**, 1345–1377 (2022).
33. Estey, E., Cme, M. D. & Tefferi, A. CME Information: Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. doi:10.1002/ajh.00040.
34. Tallman, M. S. *et al.* Acute myeloid leukemia, version 3.2019. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **17**, 721–749 (2019).
35. Freifeld, A. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. doi:10.1093/cid/cir073.
36. Othus, M. *et al.* Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given ‘intense’ induction regimens: A report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* **28**, 289–292 (2014).
37. L K HILLESTAD. Acute promyelocytic leukemia - PubMed.

38. Tallman, M. S., Nabhan, C., Feusner, J. H. & Rowe, J. M. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* **99**, 759–767 (2002).
39. Freifeld, A. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. doi:10.1093/cid/cir073.
40. Levy, M. M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. in *Intensive Care Medicine* vol. 29 530–538 (Springer Verlag, 2003).
41. Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S. & Freireich, E. J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* **64**, 328–340 (1966).
42. B Almand, J. I. C. E. N. J. van B. N. R. E. S. C. K. D. P. C. D. I. G. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer.
43. L K Ashman, P. A. D. I. R. T. C. A. J. Immunological competence of patients in remission from acute leukaemia_ apparently normal T cell function but defective pokeweed mitogen-driven immunoglobulin synthesis - PubMed.
44. Ossenkoppele, G. & Löwenberg, B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* **125**, 767–774 (2015).
45. Müller, L., di Benedetto, S. & Pawelec, G. The immune system and its dysregulation with aging. in *Subcellular Biochemistry* vol. 91 21–43 (Springer New York, 2019).
46. Halpern, A. B., Culakova, E., Walter, R. B. & Lyman, G. H. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit. *JAMA Oncol* **3**, 374–381 (2017).
47. Djunic, I. *et al.* Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia. *Hematology* **17**, 53–58 (2012).

48. Lyman, G. H., Lyman, C. H. & Agboola, O. *Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia*. www.TheOncologist.com.
49. Schmidt-Hieber, M., Teschner, D., Maschmeyer, G. & Schalk, E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* vol. 17 983–995 Preprint at <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1573670> (2019).
50. H.A. Tvedt, T., Reikvam, H. & Bruserud, Ø. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantation - Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol* **17**, 92–104 (2015).
51. Baumgartner, A. *et al.* Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab* **69**, 89–98 (2016).
52. Ho, G. *et al.* Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia. doi:10.1111/bjh.14631.
53. Ho, G. *et al.* Decreased Early Mortality Associated With the Treatment of Acute Myeloid Leukemia at National Cancer Institute-Designated Cancer Centers in California. doi:10.1002/cncr.31296.
54. Zając-Spychała, O. *et al.* Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/refractory patients. *Leuk Lymphoma* **60**, 3028–3035 (2019).
55. Wolach, O. *et al.* High-dose cytarabine as salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia-is more better or more of the same? *Hematol Oncol* **34**, 28–35 (2016).
56. Gill, S. *et al.* The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Annals of Oncology* **21**, 331–334 (2010).
57. van der Velden, W. J. F. M., Herbers, A. H. E., Netea, M. G. & Blijlevens, N. M. A. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. doi:10.1111/bjh.13113.

58. Klastersky, J. *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* **30**, 51–59 (2007).
59. Luo, R., Greenberg, A. & Stone, C. D. Outcomes of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Leukemia Patients: A Nationwide Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* **36**, 794–801 (2015).
60. Karthaus Doellmann T Klimasch J Krauter G Heil A Ganser, M. T. & med Meinolf Karthaus, P. *Central venous catheter infections in patients with acute leukemia.* www.karger.com/journals/che (2002).
61. Garcia-Vidal, C. *et al.* Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. (2018) doi:10.1371/journal.pone.0199531.
62. Theodoro, D. *et al.* Emergency Department Central Line-associated Bloodstream Infections (CLABSI) Incidence in the Era of Prevention Practices. (2015) doi:10.1111/acem.12744.
63. Kugler, E. *et al.* The association of central venous catheter placement timing with infection rates in patients with acute leukemia. *Leuk Res* **39**, 311–313 (2015).
64. Legrand, M. *et al.* Survival in neutropenic Patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* **40**, 43–49 (2012).
65. Bow, E. J. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* **46**, 259–268 (2009).
66. Bow, E. J. The diagnostic approach to the febrile neutropenic patient: Clinical considerations. in *Infections in Hematology* 91–111 (Springer Berlin Heidelberg, 2015). doi:10.1007/978-3-662-44000-1_6.
67. Klastersky, J. *et al.* *for the Study Section on Infections of Multinational Association for Supportive Care in Cancer.* *J Clin Oncol* vol. 18 (2000).
68. Klastersky, J., Awada, A., Paesmans, M. & Aoun, M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol* **78**, 185–194 (2011).

69. P A Pizzo. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia.
70. Schimpff, S. C. *et al. Origin of Infection in Acute Nonlymphocytic Leukemia Significance of Hospital Acquisition of Potential Pathogens.*
<http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19467/>.
71. Livo Pagano, M. C. A. N. G. R. P. V. F. A. M. T. H. e-C. G. I. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry.
72. G P Bodey, L. J. L. E. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes - PubMed.
73. Great Britain. National Health Service. National Cancer Action Team. Chemotherapy Services in England: Ensuring Quality and Safety : a Report from the National Chemotherapy Advisory Group.
74. Trecarichi, E. M. & Tumbarello, M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: Current epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases* vol. 27 200–210 Preprint at <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000038> (2014).
75. Montassier, E., Batard, E., Gastinne, T., Potel, G. & de La Cochetière, M. F. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: A systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 32 841–850 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1819-7> (2013).
76. Mikulska, M. *et al.* Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection* **68**, 321–331 (2014).
77. Holland, T., Fowler, V. G. & Shelburne, S. A. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clinical Infectious Diseases* **59**, S331–S334 (2014).
78. John R. Wingard, M. Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate.

79. Gardner, A. *et al.* Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **26**, 5684–5688 (2008).
80. Bow, E. J. & Meddings, J. B. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Leukemia* **20**, 2087–2092 (2006).
81. María Elena Santolaya, R. R. T. B. E. P. A. M. G. R. M. S. B. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia.
82. Weiger, W. A. 98.6 degrees F. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **269**, 1249b–11249 (1993).
83. Davie A, A. J. Best practice in the measurement of body temperature.
84. P A Mackowiak, S. S. W. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and diseasef.
85. Rachel T Clarke, J. W. K. S. T. J. L. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08693.x.
86. Niven, D. J. *et al.* Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* vol. 163 768–777 Preprint at <https://doi.org/10.7326/M15-1150> (2015).
87. Jun, H. X. *et al.* Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* **26**, 128–132 (2005).
88. Farnell, S. *et al.* *Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care.*
89. *The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient Report of a Consensus Panel.* <http://jid.oxfordjournals.org/> (1990).
90. Doezenia, D., Lunt, M. & Tandberg, D. *Cerumen Occlusion and Temperature Measurement, Doezenia et al. 17 I PRELIMINARY REPORTS Cerumen Occlusion*

Lowers Infrared Tympanic Membrane Temperature Measurement. Acad. Emerg. Med vol. 2 (1995).

91. Link, H. *et al.* Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* vol. 82 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0764-4> (2003).
92. Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, A. & Bilim Dalı, H. *FEBRİL NÖTROPENİ 2011 Zahit Bolaman.*
93. Chelsea Goldsmith, P. J. K. P. B. and K. D. J. P. B. Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center - PMC.
94. Febril Nötropeni Çalışma Grubu www.febrilnotropeni.net. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *flora magazine* (2004).
95. Bille, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* **16**, 87–89 (2000).
96. Mulinde, J. & Joshi, M. *The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient.*
97. EORTC INTERNATIONALANTIMICROBIALTHERAPY COOPERATIVE GROUP. *Empiric Antifungal Therapy in Febrile Granulocytopenic Patients.*
98. Bell MS, S. P. M. D. et al. *NICaN Acute Oncology Clinical Guidelines. Neutropenic sepsis guidelines.* (2015).
99. Samraj, R. S., Zingarelli, B. & Wong, H. R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* vol. 40 358–365 Preprint at <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6> (2013).
100. Karzai, W., Oberhoffer, M., Meier-Hellmann, A. & Reinhart, K. *Procalcitonin-A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections.*
101. Jaye, D. L. & Waites, K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatric Infectious Disease Journal* vol. 16 735–747 Preprint at <https://doi.org/10.1097/00006454-199708000-00003> (1997).

102. Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W. & Resch, B. An update on the use of C-reactive protein in early-Onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. *Neonatology* vol. 102 25–36 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000336629> (2012).
103. Gilbert, D. N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 48 2325–2329 Preprint at <https://doi.org/10.1128/JCM.00655-10> (2010).
104. Limper, M., de Kruif, M. D., Duits, A. J., Brandjes, D. P. M. & van Gorp, E. C. M. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Journal of Infection* vol. 60 409–416 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.016> (2010).
105. Billeter, A. *et al.* Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* **33**, 558–566 (2009).
106. Ramila Shilpakar, B. D. P. , P. N. 2, A. S. 1, B. A. 1, S. D. 1, L. A. W. 3, R. S. 4, U. K. 4, B. S. P. 4. *Procalcitonin and C-Reactive Protein As Markers of Bacteremia in Patients With Febrile Neutropenia Who Receive Chemotherapy for Acute Leukemia: A Prospective Study From Nepal.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526283/>.
107. Vincent, J. L. & Beumier, M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* vol. 11 265–275 Preprint at <https://doi.org/10.1586/eri.13.9> (2013).
108. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units_ proceed with caution - PubMed.
109. Ajay Gupta, M. S. H. S. L. K. A. S. S. B. V. R. S. T. Infections in acute myeloid leukemia_ an analysis of 382 febrile episodes - PubMed.
110. H W Auner. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation_ comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma - PubMed.
111. Taplitz, R. A. *et al.* Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases

- Society of America Clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* **36**, 1443–1453 (2018).
112. CTCAE 6.0 Solicitation of Changes. (2020).
 113. Dellinger, R. P. *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **36**, 296–327 (2008).
 114. Lindsley, R. C. *et al.* Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* **125**, 1367–1376 (2015).
 115. Donowitz, G. R., Harman, C., Pope, T., Stewart, F. M. & Sources, F. T. *The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients LinkOut-more resources.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2012451/>.
 116. Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah, A. S. M. G. R. S. M. S. and R. S. J. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients Title. doi:10.4103/0974-2727.163126.
 117. Rosa, R. G. & Goldani, L. Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* **58**, 3799–3803 (2014).
 118. Tallman, M. S. *et al.* Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience: Presented in part at the American Society of Hematology meeting, New Orleans, LA, December 1999. *Blood* **96**, 2405–2411 (2000).
 119. Heussel¹, C. P., Kauczor¹, H.-U., Heussel², G. & Fischer³, B. *Early Detection of Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients: Use of Thin-Section CT.* *AJR* www.ajronline.org (1997).
 120. Lazarus, H. M., Creger, R. J., Gerson, S. L. & Oncol, S. *Infectious emergencies in oncology patients LinkOut-more resources Medical MedlinePlus Health Information.* Review vol. 16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2688114/> (1989).
 121. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia - PubMed.

122. Yanada, M. *et al.* Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: Clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol* **77**, 282–287 (2006).
123. F Menichetti. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia - PubMed.
124. Menichetti, F. *et al.* *Effects of Teicoplanin and Those of Vancomycin in Initial Empirical Antibiotic Regimen for Febrile, Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies* MONTILLO, '2 GIULIANA BARBABIETOLA, '3 CORRADO GIRMENIA,2 ALBANO. *AGENTS AND CHEMOTHERAPY* vol. 38 <https://journals.asm.org/journal/aac> (1994).
125. Pizzo, P. A., Robichaud, K. J., Gill, F. A. & Witebsky, F. G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **72**, 101–111 (1982).
126. Kamana, M., Escalante, C., Mullen, C. A., Frisbee-Hume, S. & Rolston, K. V. I. Bacterial Infections in Low-Risk, Febrile Neutropenic Patients Over a Decade of Experience at a Comprehensive Cancer Center. (2005) doi:10.1002/cncr.21144.
127. Schimpff, S., Satterlee, W., Young, V. M. & Serpick, A. Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *New England Journal of Medicine* **284**, 1061–1065 (1971).
128. Henken, S. *et al.* Efficacy Profiles of Daptomycin for Treatment of Invasive and Noninvasive Pulmonary Infections with *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **54**, 707–717 (2010).
129. Viscoli C. *The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients.* (1998).
130. Demirbilek, Y., Pehlivan Türk, G., Özgüler, Z. Ö. & Meşe, E. A. L. P. Covid-19 outbreak control, example of ministry of health of turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences* vol. 50 489–494 Preprint at <https://doi.org/10.3906/sag-2004-187> (2020).
131. Roberts, C. M. *et al.* COVID-19: a complex multisystem disorder. *British Journal of Anaesthesia* vol. 125 238–242 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.013> (2020).

132. Rajalingam, B. *et al.* Pattern recognition of high-resolution computer tomography (HRCT) chest to guide clinical management in patients with mild to moderate COVID-19. *Indian Journal of Radiology and Imaging* **31**, S110–S118 (2021).
133. Pagano, L. *et al.* COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* **14**, (2021).
134. Wilde, L., Isidori, A., Keiffer, G., Palmisiano, N. & Kasner, M. Caring for AML Patients During the COVID-19 Crisis: An American and Italian Experience. *Frontiers in Oncology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01689> (2020).
135. Katrin Sigurdardottir, A. D. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. doi:10.1080/00365540510038497?cookeSet=1.
136. Chan, C. W., Molassiotis, A. & Lee, H. K. K. Antimicrobial prophylaxis and post-chemotherapy neutropenic fever in patients with leukemia: comparisons of C-reactive protein, procalcitonin and immediate fever outcome measures between those with and without prophylaxis, and the implications for practice. *Supportive Care in Cancer* **29**, 7515–7523 (2021).
137. Velasco, E. *et al.* Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **22**, 137–143 (2003).
138. Mario Tumbarello 1, T. S. M. C. E. M. T. L. L. E. M. L. F. F. L. G. F. R. C. L. P. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies - PubMed.
139. Hilmar Wisplinghoff 1, H. S. R. P. W. M. B. E. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States - PubMed.
140. Ahmadzadeh, A. *et al.* Infection pattern of neutropenic patients in post-chemotherapy phase of acute leukemia treatment. *Hematol Rep* **5**, 47–49 (2013).

141. Alpay Azap, *, Gülden Yılmaz Bozkurt,1 Meltem Kurt Yüksel,2 Hakan Kutlu, Pervin Topçuoğlu, Adalet Aypak, and Hamdi Akan. Secondary Infections in Cancer Patients with Febrile Neutropenia.
142. Danışma, B. & Çalışması, K. *COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.*
143. Roy, V., Ali, L. I. & Selby, G. B. Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* **64**, 170–174 (2000).
144. Heussel, C. P. *et al.* Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: Use of high-resolution computed tomography. *Journal of Clinical Oncology* **17**, 796–805 (1999).
145. Sabre Butayeb, İ. E. G. , H. M. , H. E. COVID Pandemisi Sırasında Febril Nötropeni Nasıl Yönetilir? doi:10.1634/theoncologist.2020-0285.
146. Tumbarello, M. *et al.* Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* **64**, 320–326 (2009).
147. Michael Darmon 1, E. A. C. A. F. F. D. M. J.-R. L. G. B. S. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients - PubMed.
148. Kandemir, Ö. *et al.* FEBRİL NÖTROPENİK KANSER HASTALARINDA GÖZLENEN İNFEKSİYONLAR VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ SUMMARY Evaluation of Infections and Factors Affecting Treatment Success in Febrile Neutropenic Cancer Patients. doi:10.02.2006.
149. Tseveldorj, N. *Hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen nötropenik ateşte ampirik tedavilerin etkinliklerinin ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.* (2010).
150. Kim, E. J. *et al.* Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and clinical impact of quinolone-resistant strains. *BMC Infect Dis* **19**, (2019).

151. Wiedermann, C. J. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infections. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms22094496> (2021).
152. Massaro, K. S. R. *et al.* Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? *Infection* **42**, 1023–1032 (2014).
153. Osmani, A. H., Ansari, T. Z., Masood, N. & Ahmed, B. Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **13**, 2523–2526 (2012).
154. H Link, G. M. P. M. W. H. W. S. M. H. D. A. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy - PubMed.
155. C Logan, I. M.-L. , T. B. Invasive candidiasis in critical care_ challenges and future directions - PubMed.
156. Topeli, A., Ünal, S. & Akalin, H. E. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish University Hospital. *Int J Antimicrob Agents* **14**, 57–63 (2000).
157. Li, J. L. *et al.* Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. *Journal of International Medical Research* **46**, 2410–2422 (2018).
158. Freifeld, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* vol. 52 Preprint at <https://doi.org/10.1093/cid/cir073> (2011).
159. Tawfik, B. *et al.* Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol* **7**, 24–31 (2016).
160. Onitilo, A. A. *et al.* Diabetes and cancer I: Risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes and Control* vol. 23 967–981 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9972-3> (2012).